

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Preguntas, ideas e hipótesis científicas.

¿Qué es realmente una hipótesis científica?
pág. 83

Artículo Original

Características clínicas y metabólicas
de síndrome de ovario poliquístico
en la ciudad de Temuco.
pág. 85

Diabéticos tipo 1 portadores de síndrome
metabólico: cuantificación de la resistencia
a la insulina.
pág. 89

Sistema antioxidante enzimático
e indicadores de daño oxidativo
en pacientes diabéticos tipo 2.
pág. 94

Efecto del factor de crecimiento
de fibroblastos-21 en la expresión
de la fosfatasa SHP-2 en células Malme-3.
pág. 99

Summary

Editorial

Questions, ideas and scientific hypotheses.
What is really a scientific hypothesis?
pp. 83

Original Article

Clinical and metabolic characteristics
of polycystic ovary syndrome in the city
of Temuco.
pp. 85

Type 1 Diabetics patients carriers
of metabolic syndrome: quantification
of insulin resistance.
pp. 89

Antioxidant enzymatic system and
oxidative damage indicators in patients
with type 2 diabetes.
pp. 94

Fibroblast growth factor 21 effects
over phosphatase SHP-2 expression
in Malme-3 cells.
pp. 99

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev. chil. endocrinol. diabetes)

Fundada en enero de 2008 como Órgano Oficial de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en conmemoración de sus 50 años de vida.

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, se publica trimestralmente, y contiene trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes, en su vertiente clínica de adultos y niños, y también de Ciencias Básicas relacionadas a la disciplina.

Está incluida en la base de datos Latinex-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.

Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el Título: "Instrucciones para los Autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes www.soched.cl.

Los trabajos enviados son sometidos al sistema de revisión de pares; esta evaluación está a cargo del Comité Editorial Asesor y de los Editores.

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, a la dirección: Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia, Santiago.

La revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto sometido para su eventual publicación.

Suscripciones:

Sin costo para los Socios de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Todo cambio de dirección deberá comunicarse oportunamente. La Revista no se responsabiliza por la pérdida de ejemplares debido al no cumplimiento de esta disposición.

Dirección Postal Revista SOCHED

Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia, Santiago, Chile.

Tel: (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

Fax: (56) - 02 - 2753 5556

E-mail: revendodiab@soched.cl

Producción

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.
Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 2212 63 84

E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaría

Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Andreína Cattani O. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Ethel Codner D. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Oscar Contreras O. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dra. Carlos Fardella B. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dra. Cecilia Jhonson P. Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Gladys Larenas Y. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Claudio Liberman G. Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.
Dra. Rodrigo Macaya P. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Alberto Maiz G. Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dra. Elisa Marusic B. Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.
Dra. Verónica Mericq G. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dra. Fernando Munizaga C. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Santiago Muzzo B. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Pedro Pineda B. Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dra. José A. Rodríguez P. Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.
Dra. José Luis Santos M. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. María J. Serón-Ferré Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Teresa Sir P.
Dra. Paulina Villaseca D.

Comité Editorial Asesor Regional

Dr. Domingo Montalvo V. Hospital Regional Juan Noe de Arica.
Dra. Vinka Giadrosik R. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Dra. Verónica Mujica E. Facultad de Medicina. Universidad de Talca.
Dra. Sylvia Asenjo M. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.
Dr. Jorge Sapunar Z. Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).
Universidad de Navarra, Pamplona. España.
Dr. Luis Mauricio Hurtado L. Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides.
Hospital General de México. D.F. México.
Dr. Camilo Jiménez Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes
Hormonales. División de Medicina Interna.
The University of Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.
Dr. José Alfredo Martínez Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.
Universidad de Navarra, Pamplona. España.
Dr. Rodolfo Rey Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,
Buenos Aires. Argentina.
Dr. Alfredo Reza Albarrán Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición
Salvador Zubirán, D.F. México.
Dr. Juan Francisco Santibáñez Professor of Research Institute for Medical Research.
University of Belgrade. Belgrado, Serbia.
Dr. Manuel Serrano-Ríos Catedrático de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid. España.



Fundada el 4 de Junio de 1958.
Sociedad Filial de la Sociedad Médica de Santiago (Sociedad Chilena de Medicina Interna)

Directorio 2012 - 2014

Presidente

Dr. Gilberto González V.

Past Presidente

Dr. Néstor Soto I.

Vicepresidente

Dr. Jorge Sapunar Z.

Secretario General

Dr. Francisco Cordero A.

Tesorera

Dra. Francisca Ugarte P.

Directores

Dra. Silvia Acuña B.	(Representante Provincia No GES)
Dr. Patricio Davidoff G.	(Representante Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dr. José Galgani F.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. Francisca Grob	(Representante Pediatría)
Dra. Marisol García M.	(Representante Área Oriente)
Dra. Beatriz Jiménez R.	(Representante Área Occidente)
Dra. Alejandra Lanas M.	(Representante Área Norte)
Dr. Felipe Pollak C.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dra. Paulina Silva A.	(Representante Área Centro-Sur)
Dr. Carlos Stehr G.	(Representante GES)

Invitado

Dr. Francisco Guarda V. (Representante Becados)

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes está estructurada en función de Comités de Trabajo, los cuales comprenden las siguientes áreas:

Comité Científico
Comité de Investigación
Comité de Ética
Comité de Socios
Comité de Docencia
Comité Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.
Tel. (2) 2223 0386 - (2) 2753 5555 Fax (2) 2753 5556
Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia. Santiago, Chile.
e-mail: soched@soched.cl
www.soched.cl

Contenido

Editorial

Preguntas, ideas e hipótesis científicas.
¿Qué es realmente una hipótesis científica?
Francisco Pérez B.

83

Artículos Originales

Características clínicas y metabólicas de síndrome de ovario poliquístico en la ciudad de Temuco.
Marcela Jiménez M., Virginia Iturrieta G., Guillermo Aguilera S.,
Guillermo Cárcamo R., Luis Galvez N. y Patricio Valdés G.

85

Diabéticos tipo 1 portadores de síndrome metabólico:
cuantificación de la resistencia a la insulina.
Lilian Sanhueza M., Luciana Concha L., Pilar Durruty A.,
Claudia Rubio C., Carlos Wolff F. y Manuel García de los Ríos A.

89

Sistema antioxidante enzimático e indicadores de daño oxidativo
en pacientes diabéticos tipo 2.
Danay Heredia R., Douglas Fernández C., Jesús Alfonso R.,
Elba Rodríguez V., Lucy Santana G. y Margarita Rodríguez P.

94

Efecto del factor de crecimiento de fibroblastos-21 en la expresión
de la fosfatasa SHP-2 en células Malme-3.
Fernando Rodríguez C., Alejandro Tapia P. y Germán Iñiguez V.

99

Ética Humanismo y Sociedad

Empoderar, promover la responsabilidad.
José Carlos Bermejo

104

Historia de la Endocrinología

Sir Philip Randle (1926-2006).
Francisco Pérez B.

106

Comentarios de Bioestadística

El test de McNemar.
Gabriel Cavada Ch.

107

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

109

Instrucciones a los Autores

110

Content

Editorial

Questions, ideas and scientific hypotheses.
What is really a scientific hypothesis?
Francisco Pérez B.

83

Original Articles

Clinical and metabolic characteristics of polycystic ovary
syndrome in the city of Temuco.
Marcela Jiménez M., Virginia Iturrieta G., Guillermo Aguilera S.,
Guillermo Cárcamo R., Luis Galvez N. and Patricio Valdés G.

85

Type 1 Diabetics patients carriers of metabolic syndrome:
quantification of insulin resistance.
Lilian Sanhueza M., Luciana Concha L., Pilar Durruty A.,
Claudia Rubio C., Carlos Wolff F. and Manuel García de los Ríos A.

89

Antioxidant enzymatic system and oxidative damage indicators
in patients with type 2 diabetes.
Danay Heredia R., Douglas Fernández C., Jesús Alfonso R.,
Elba Rodríguez V., Lucy Santana G. and Margarita Rodríguez P.

94

Fibroblast growth factor 21 effects over phosphatase SHP-2
expression in Malme-3 cells.
Fernando Rodríguez C., Alejandro Tapia P. and Germán Iñiguez V.

99

Ethics, humanism and society

Empower, to promote the responsibility.
José Carlos Bermejo

104

History of Endocrinology

Sir Philip Randle (1926-2006).
Francisco Pérez B.

106

Comments of Biostatistics

The McNemar test.
Gabriel Cavada Ch.

107

Calendar of courses, symposia and meetings

109

Instructions to Authors

110

Preguntas, ideas e hipótesis científicas. ¿Qué es realmente una hipótesis científica?

Questions, ideas and scientific hypotheses. What is really a scientific hypothesis?

La hipótesis es una idea preconcebida, es decir no se impone como consecuencia de los hechos ni de los datos, sino que es un invento. Así lo planteaba Einstein, las hipótesis y teorías no nacen de los datos de observación, son inventadas.

El elemento central de cualquier hipótesis es su ORIGINALIDAD. Ella representa el intento del investigador de explicar un fenómeno anticipado prediciendo el resultado final del proceso de investigación (lo que él cree que pasará o no pasará).

Tradicionalmente se define a una hipótesis (del latín *hypothēsis*) como una suposición, una idea que puede no ser verdadera. Su valor reside en la capacidad para establecer más relaciones entre los hechos y explicar por qué se producen. Normalmente, se plantean primero las razones claras por las que uno cree que algo es posible y algo derivado de ese análisis. Esto se usa en el método científico, para luego comprobar las hipótesis (pregunta) a través de los experimentos.

Usualmente usamos términos menos rigurosos relacionados con el concepto de hipótesis y que a pesar de ser conjeturas, pueden llegar a ser el punto de partida de la investigación, entre ellas están las corazonadas, las sospechas y las presunciones. En esencia a estos enfoques se les denomina pre-hipótesis y claramente se diferencian por su menor rigor y elaboración, pero pueden y a menudo son el inicio del proceso que lleva a la consolidación de las hipótesis.

¿Cuándo una pregunta, una idea o una hipótesis debiera ser considerada como verdaderamente científica?

Esto es bastante curioso de interpretar desde la mirada práctica. No es infrecuente que la ciencia a menudo falle y que ciertos trabajos catalogados como no científicos (seudo-ciencia) a veces acierten.

Tradicionalmente se ha creído que el componente empírico de la ciencia, es decir la experiencia sensorial, era al criterio límite entre lo científico y lo no científico, pero hoy sabemos que esto no es suficiente. Clásicamente se mencionaba como el inicio del proceso científico a la observación del fenómeno y por inducción la inferencia del nuevo conocimiento de mayor generalidad (Bacon). Posteriormente a las comprobaciones empíricas de la teoría Einsteiniana de la relatividad que fuera inventada sin relación con la observación, fue Popper quien delineó el criterio de la testabilidad-refutabilidad como condición para la consideración científica de una idea, hipótesis o teoría.

De este modo, existirían dos mecanismos en el proceso de investigación, uno inductivo, cuya tradición es Baconiana y el otro hipotético deductivo, ideado por Popper. En este último proceso, la hipótesis, es la cabeza del proceso. A partir de esta idea, que no tiene rigor, deriva el análisis deductivo para demostrar su consistencia mediante su testabilidad observacional o experimental.

Editorial

Las hipótesis son ideas nuevas

Cuando aparece una hipótesis superior ésta la reemplaza. Este fenómeno está explicado en el libro “*La estructura de las revoluciones científicas*” de Thomas Kuhn. Pueden o no estar conectadas con otras ideas y si esta suma de ideas resulta fortalecida podrían llegar a convertirse en una teoría. Finalmente, si esta a su vez se relaciona con otras teorías podríamos llegar a una ley científica.

Inventar, tal como lo decía Einstein, inventar hipótesis es el componente más importante en el proceso de investigación científica. Sin este componente no habrá ciencia nueva, ni avance del conocimiento, que al final es el objetivo de esta historia.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor

Características clínicas y metabólicas de síndrome de ovario poliquístico en la ciudad de Temuco

Marcela Jiménez M.^{1,3}, Virginia Iturrieta G.¹, Guillermo Aguilera S.^a,
Guillermo Cárcamo R.^a, Luis Galvez N.² y Patricio Valdés G.^{2,4}

Clinical and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome in the city of Temuco

Background: Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder, its etiology is multifactorial. It is associated with multiple metabolic abnormalities. **Objective:** To evaluate statistical association between the clinical characteristics of patients diagnosed with PCOS. **Patients and Methods:** Descriptive study, 121 patients between 13 and 44 years with PCOS were included, and their clinical characteristics, blood glucose, insulin, lipid profile and calculated HOMA were evaluated. Data was analyzed with Chi2, considering $p < 0.05$ as statistically significant. **Results:** Mean age 25,5 years, 12,5 years menarche. 22% with a history of abortion. Mean BMI 31,4. Acanthosis nigricans was presented in 58,6%. Average Glucose 96,5 mg/dl. Insulin resistance (IR) was found in 79,3%. Average HOMA 4,5. 64% of patients with IR presented acanthosis nigricans ($p = 0.002$). It showed direct relationship between BMI and RI ($p 0.000$). 38,8% had dysglycemia. RI was found in 78,7% of patients with dysglycemia ($p 0.8$). Lipid profile was measured in 78 patients, of whom 40% had total cholesterol above 200 mg/dl, 49% hypertriglyceridemia and high LDL in 13% of cases. **Conclusions:** The data reported are similar to those reported in the international literature. Our population has obesity and dyslipidemia figures higher than those reported in national studies. The menarche occurs at a younger age while the prevalence of dyslipidemia and RI is greater than the general population, forming a higher risk group.

Key words: Polycystic Ovary Syndrome, Hyperandrogenism, ovarian diseases, reproductive health.

¹Departamento de Medicina Interna, Unidad de Endocrinología, Universidad de La Frontera, Temuco.

²Centro de Capacitación Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia (CIGES), Universidad de la Frontera, Temuco.

³Unidad Endocrinología y Diabetes, Clínica Alemana Temuco.

⁴Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de la Frontera, Temuco.

^aAlumno Medicina Universidad de la Frontera, Temuco.

Correspondencia a:

Marcela Jiménez Moyano.
Departamento de Medicina Interna,
Facultad de Medicina, Universidad
de la Frontera. M. Montt 112,
Temuco.
Teléfono: 65957265.
E mail: marcejimm@gmail.com

Recibido : 21-04-2014
Aceptado: 12-05-2014

Introducción

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el desorden endocrinológico más común, afectando al 5-8% de las mujeres en edad reproductiva y es una de las principales causas de infertilidad¹. Es definido como una condición heterogénea cuyos criterios diagnósticos han sido bien establecidos en el consenso de Rotterdam en mayo de 2003². Su etiología es multifactorial con probable base genética^{3,5}. Se ha asociado a obesidad⁶, síndrome metabólico⁷, resistencia a la insulina y disglucemia⁸ que usualmente se manifiesta después de la adolescencia^{8,9}, sin embargo, algunos estudios han mostrado diferencias de acuerdo al tipo de población estudiada, observándose baja prevalencia de trastornos de la tolerancia a los hidratos de carbono en pacientes adolescentes orientales con SOP^{10,11}. Por otra parte, la evidencia muestra que la población general de pacientes con SOP tiene un

riesgo 10 veces mayor de desarrollar diabetes tipo 2, lo que representa un problema de salud pública y una oportunidad para la intervención temprana^{12,14}.

El propósito de este estudio es realizar una asociación estadística entre las características clínicas y anomalías metabólicas de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, controladas en policlínico de ginecología en la ciudad de Temuco.

Material y Método

Se diseñó un estudio de corte transversal en base a un protocolo con muestreo no probabilístico de casos consecutivos, que incluyó pacientes entre 13 y 44 años con diagnóstico de SOP, quienes acudieron a evaluación ginecológica en la ciudad de Temuco. El diagnóstico se estableció a tra-

Artículo Original

vés de los criterios de Rotterdam de 2003 que considera al menos dos de los siguientes: 1) hiperandrogenismo clínico (definido como presencia de hirsutismo, acné o alopecia androgénica) o bioquímico (utilizando niveles de testosterona total, SHBG e índice androgénico libre); 2) Oligomenorrea (sangrado irregular con períodos variables entre 35 y 90 días) o anovulación; 3) alteraciones ecográficas sugerentes de ovario poliquístico (12 o más folículos de 2 a 9 mm, aumento de volumen de ovario mayor a 10 ml).

Cumplieron con los criterios de inclusión 121 pacientes en quienes se evaluó edad, antropometría, antecedentes gineco-obstétricos y presencia clínica de hirsutismo (según escala de Ferriman y Gallwey. Se efectuaron mediciones séricas de glicemia y perfil lipídico los cuales fueron procesados mediante métodos enzimáticos utilizando como reactivos hexoquinasa y colesterol esterasa respectivamente e insulínea basal por método de quimioluminiscencia. Se calculó

de HOMA utilizando la siguiente fórmula: $\text{Insulina basal uU/ml} \times \text{glicemia ayunas mg/ml} / 405$, considerándose resistencia a la insulina valor $> 2,5$. Se evaluó presencia de disglucemia de ayuno en las pacientes, considerando los valores planteados por ADA el 2003 (glicemia alterada de ayuno > 100 mg/dl). Se realizó mediciones de perfil lipídico a 78 pacientes, teniendo en cuenta que una parte de esta muestra está compuesta por adolescentes, se realizaron ajustes de los parámetros según grupo etario, considerando valores publicados en "the National Cholesterol Education Program (NCEP)" para las pacientes menores de 20 años: colesterol total > 200 ; LDL > 130 ; TG > 130 . En pacientes adultas se consideró anormal colesterol total > 200 , LDL > 160 y TG > 150 .

El análisis de los datos fue hecho con software stata 11.1, debido al tamaño muestral (121) se utilizó estadísticos de χ^2 en el caso de variables dicotómicas y ordinales. Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con p menor a 0,05 y fueron expresados como media, mediana y DS. No fue posible medir OR debido a que los pacientes estudiados son casos, no existiendo controles.

La extracción de los datos para este trabajo fue aprobada por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Araucanía Sur.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de pacientes con SOP

	Media	(DS)		n	%
Edad	25,5	(7,5)	Aborto	11/50	20
Menarquia	12,5	(1,65)	Hirsutismo	68	56,2
Peso (Kg)	79,4	(17)	Acantosis	71	58,6
IMC	31,4	(6,3)	Eutrófica	18	14,8
Insulina basal (uU/ml)	18,5	(9,6)	Sobrepeso	32	26,4
HOMA	4,4	(2,3)	Obesidad	71	58,5
Glicemia ayuno (mg/dl)	96,5	(12,9)	Disglucemia ayuno	47	38,8
Colect. total (mg/dl)	198	(36,9)	Colesterol total elevado	31/78	39,7
LDL (mg/dl)	115	(30,3)	LDL elevado	11/78	18,9
HDL (mg/dl)	45	(12,7)	HDL bajo	44/78	65,6
TG (mg/dl)	159	(84)	TG elevado	38/78	48,1
			RI	95	81

DS: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, RI: resistencia a la insulina.

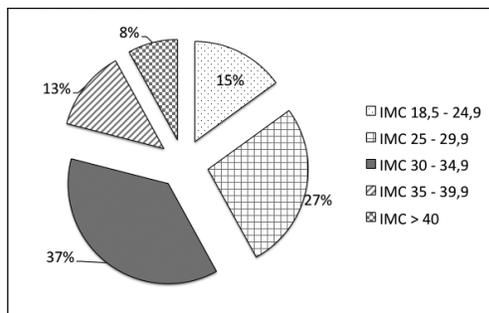


Figura 1. Distribución de pacientes con SOP según IMC. IMC: índice de masa corporal, >: mayor.

Resultados

Se evaluó 121 pacientes diagnosticadas con SOP. Las características clínicas se describen en Tabla 1.

El promedio de menarquia fue de $12,5 \pm 1,65$ años con un rango entre 9 y 18 años; El rango intercuartílico corresponde a 11 a 13 años.

De las 121 pacientes 50 de ellas habían tenido embarazo, con antecedente de aborto en 11 de ellas.

Índice de masa corporal

Se evaluó el estado nutricional clasificándolas de acuerdo al índice de masa corporal (Tabla 2). El 15% y el 27% presentaban un IMC normal y sobrepeso respectivamente mientras que el 58% eran obesas (Figura 1). Evaluamos esta característica según el rango etario dividiéndolas en 3 grupos (Tabla 3). Al evaluar las pacientes obesas el 24% del total correspondió a obesidad tipo 1, 20 y 9% a obesas tipo 2 y mórbidas respectivamente.

La presencia de hirsutismo según escala de Ferriman y Gallwey, resultó mayor de 8 puntos en el 56,1% (68/121).

Resistencia a la insulina

El promedio de insulínea basal fue de 18,5 uU/ml con rango entre 3,1 y 59 uU/ml, mientras que la glicemia promedio en estas pacientes fue 96,5 mg/dl (rango 60-172) (Tabla 1).

HOMA promedio de las pacientes fue $4,4 \pm 2,3$, rango 0,7-14. De ellas 95 (81%) presentó RI (HOMA $> 2,5$) (Figura 2). Se encontró Acantosis nigricans en el 64,9% con valor p: 0,002 utilizando χ^2 (Tabla 3). Por otra parte, RI se

Tabla 2. IMC según rango etario

Edad (años)	n	Normal	Sobrepeso	Obesidad
< 20	31	19	36	45
20 - 29	55	14	22	64
> 30	35	11	26	63

Tabla 3. Asociación entre variables

	RI	Valor p	Obesidad	Valor p
Acanthisis	63 56%	0,002	52 41,7%	0,000
Disglicemia	37 37,3%	0,89	31 27,6	0,19
Colesterol elevado	27 25,8%	0,4	19 18,7%	0,8
LDL elevado	9 9,3%	0,78	7 6,6%	0,8
HDL bajo	34 36,1%	0,15	29 26,9%	0,2
RI			63 56,3%	0,002

RI: resistencia a la insulina.

encontró en el 88,7% de las pacientes que presentan *Acanthisis nigricans*.

Se analizó este grupo de acuerdo al rango etario observando que el 26,8% de ellas eran menores a 20 años, 45,4% entre 20 y 30 años y 27,8% mayores de 30 años.

Al dividir el grupo con RI según rangos de IMC (Figura 3) se pudo ver que sólo 5% de las pacientes presentaban peso normal mientras que el 41% se encontraban con sobrepeso y el 54% eran obesas, al analizar con estadístico χ^2 la relación entre rango IMC y resistencia a la insulina es posible observar asociación estadísticamente significativa con un valor $p < 0,001$ (Tabla 3).

Disglicemia

Se observó un valor promedio de glicemia 96,5 mg/dl. 47 pacientes (38,8%) presentaron glicemia de ayuno mayor a 100 mg/dl. Comparamos presencia de IR en pacientes con disglicemia observando HOMA > 2,5 en el 78,7% de las pacientes (p 0,8) (Figura 4).

Dislipemia

Se realizó mediciones de perfil lipídico en 78 pacientes. El promedio para colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos (Tabla 1). Treinta y un pacientes (40%) presentaron colesterol total > 200 mg/dl (Tabla 1), de las cuales el 26% tenían sobrepeso y el 61% eran obesas, con valor p para este último grupo de 0,8 (Tabla 3).

Al evaluar presencia de RI se observó que el 87% de las

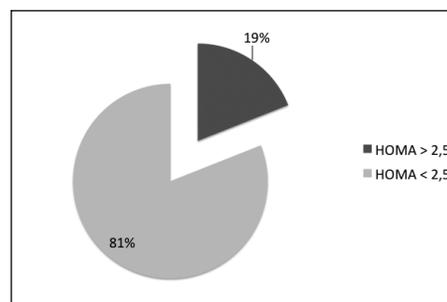


Figura 2. Distribución de pacientes con SOP según HOMA.

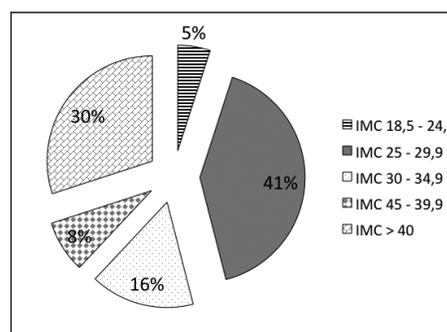


Figura 3. Distribución IMC en pacientes con SOP y RI. IMC: índice de masa corporal, RI: resistencia a la insulina, >: mayor.

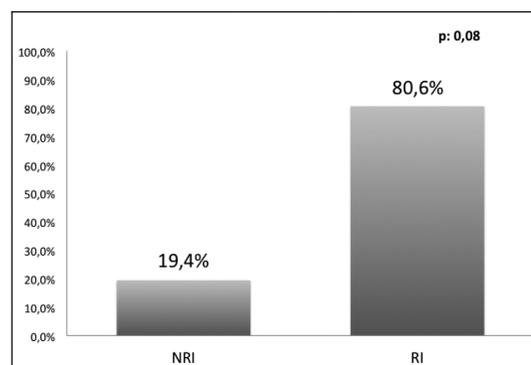


Figura 4. Prevalencia de RI en pacientes con Disglicemia. RI: resistencia a la insulina, NRI: sin resistencia a la insulina, RI: con resistencia a la insulina.

pacientes con colesterol total elevado presentaban HOMA > 2,5, con valor $p: 0,46$. Se presentó hipertrigliceridemia en 38 pacientes (49%) (Tabla 3). De la misma forma se clasificó las alteraciones de LDL observando niveles alterados en 10 pacientes (13%) (Tabla 1).

Discusión

El síndrome de ovario poliquístico fue descrito por primera vez como síndrome X en 1988 por Gerald M. Reaven¹⁵ y los primeros criterios diagnósticos fueron establecidos por

Artículo Original

el NIH 1990¹⁶. Es una patología con una alta incidencia y ha cobrado mayor importancia por la estrecha relación que se ha encontrado en el desarrollo de trastornos metabólicos. Ahora por ser un síndrome muy variable en el fenotipo de presentación, no es fácil realizar su evaluación clínica, debido a esto se realizó un Consenso en Rotherdam (2003) que estableció criterios clínicos, de laboratorio y agregó criterios ecográficos respecto a características ováricas que pueden presentar este grupo de pacientes². En la actualidad se utilizan y han cumplido un importante rol en mejorar la precisión diagnóstica.

Nuestra población SOP, reporta datos similares a los comunicados en la literatura internacional respecto a los trastornos metabólicos. Carvajal y cols. 2010¹⁷ evaluaron población chilena con SOP y publicaron un 56,9% de obesidad, 25,4% sobrepeso, 14,7% HGA, que estarían por debajo de lo encontrado en nuestro grupo en el que el porcentaje de obesidad alcanzó el 58,5%, con 26,4% de sobrepeso y 38,8% de HGA. Lo mismo ocurre con los valores promedio de HDL bajo (53,9%) y TG elevados (30,4%) comparados con 65,6% y 48,1% respectivamente en nuestro grupo; esto podría explicarse por diferencias en estrato socioeconómico y estilo de vida (dieta-ejercicio) entre mujeres de la Región Metropolitana y de nuestra región, sin embargo, no es posible establecer asociación o causalidad con lo anterior ya que estas variables no fueron consideradas por ninguno de los grupos.

Al comparar la edad de menarquia de este grupo con la reportada en la Encuesta Nacional de Salud de 2010¹⁸ es posible observar que nuestra población SOP presenta menarquia más precoz (13,1 vs 12,5 años). De igual forma al evaluar presencia de obesidad y sobrepeso podemos observar que existe mayor porcentaje de sobrepeso en población general (32,61% vs 26,4% respectivamente) mientras que la población obesa es considerablemente mayor en el grupo de pacientes con SOP (23,75% vs 58,7% respectivamente). Los valores promedio de colesterol total, LDL y TG, resultan mayores en pacientes con SOP mientras que HDL es menor que el encontrado en población general.

Nuestro grupo comunica las características metabólicas de población SOP de la ciudad de Temuco, que al igual que en otras publicaciones muestran ser un grupo de mayor riesgo cardiovascular. Si evaluamos estos datos desde el punto de vista de salud pública podría ser interesante desarrollar intervenciones dietéticas y actividad física, medidas que han mostrado tener impacto positivo en disminuir incidencia de enfermedades cardiometabólicas.

Referencias bibliográficas

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R. 2004. [The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population]. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2745.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81: 19-25.
3. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. 1999. [Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families]. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 (1): 38-43.
4. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. 2006. [Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study]. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (6): 2100-2104.
5. Wood JR, Nelson VL. 2003. [The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis]. *Journal of Biological Chemistry* 278 (29): 26380-26390.
6. Kirchengast S, Huber J. 2001. [Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome]. *Hum Reprod* 16: 1255.
7. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. 2006. [Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome]. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1275.
8. Apter D, Bützow T, Laughlin GA, Yen SS. 1995. [Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism]. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2966.
9. Buggs C, Rosenfield RL. [Polycystic ovary syndrome in adolescence]. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34: 677-705.
10. Chen X, Yang D, Li L, Feng S, Wang L. 2006. [Abnormal glucose tolerance in Chinese women with polycystic ovary syndrome]. *Hum Reprod* 21: 2027-2032.
11. Ni RM, Mo Y, Chen X, Zhong J, Liu W, Yang D. 2009. [Low prevalence of the metabolic syndrome but high occurrence of various metabolic disorders in Chinese women with polycystic ovary syndrome]. *Eur J Endocrinol* 161: 411-418.
12. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. 1999. [Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome]. *Diabetes Care* 22: 141-6.
13. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. 1999. [Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women]. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 165-169.
14. Nestler JE. 2008. [Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome]. *N Engl J Med* 358: 47-54.
15. Reaven GM. 1988. [Role of insulin resistance in human disease]. *Diabetes* 37: 1595-1607.
16. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. 1992. [Polycystic ovary syndrome]. Boston: Blackwell Scientific: 377-384.
17. Carvajal R, Herrera GC, Porcile JA. 2010. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 75 (2): 124-132.
18. Encuesta Nacional de Salud Chile 2009-2010. Disponible en <http://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> [Consultado el 20 de junio 2013].

Diabéticos tipo 1 portadores de síndrome metabólico: cuantificación de la resistencia a la insulina

Lilian Sanhueza M.¹, Luciana Concha L.¹, Pilar Durruty A.^{1,a}, Claudia Rubio C.^{1,b}, Carlos Wolff F.^{2,a} y Manuel García de los Ríos A.¹

Type 1 Diabetics patients carriers of metabolic syndrome: quantification of insulin resistance

Introduction: The presence of insulin resistance (IR) has been indirectly assessed in Type 1 Diabetics (T1DM) through the detection of Metabolic Syndrome (MS), by applying criteria for Type 2 Diabetics (T2DM). In the EDC study (the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications) a formula applicable to T1DM was validated, quantifying IR through the glucose uptake (GU) employing the usual clinical and laboratory parameters, in patients with HbA1c < 11.4%. **Objectives:** To determine in T1DM whether there exists a relationship between the presence of MS according to the Modified NCEP/ATPIII criteria and IR quantification through assessment of the glucose uptake or GU. **Patients and Method:** The modified NCEP/ATPIII criteria were applied to 150 T1DM patients, and those with more than 3 altered parameters were classified as MS carriers. IR was quantified through the glucose uptake (GU), applying the formula for Estimated Glucose Disposal Rate (GDR-EDC). **Results:** 26.6% of the T1DM (40 patients) complied with the modified NCEP/ATPIII criteria. When the formula for GU was applied (31 patient), 90.3% of the T1DM showed insulin resistance (GU value < 8.77). And when applied to 124 patients (T1DM with and without MS and HbA1c < 11,4%) 75% showed IR.

Key words: Type 1 Diabetes, Metabolic syndrome, insulin resistance.

¹Unidad de Diabetes, Hospital San Juan de Dios, Servicio y Departamento de Medicina Occidente, Facultad de Medicina Universidad de Chile.
²Laboratorio Hepatología, Servicio y Departamento de Medicina Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
^aBioquímico.
^bNutricionista.

Correspondencia a:

Lilian Sanhueza M.
Fray Camilo Henríquez 175, Depto. 404. Santiago, Chile.
Teléfonos: 26353533
Fax: 26817414
E-mail: lilianllay@yahoo.es

Recibido: 05-04-2014
Aceptado: 25-04-2014

Introducción

El Síndrome Metabólico (SM) es una agrupación de factores de riesgo metabólico, más interrelacionados que sólo por el azar, promueven directamente el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de enfermedad cardiovascular (ECV).

El SM se caracteriza por la aparición en forma simultánea o secuencial de diversas alteraciones metabólicas e inflamatorias a nivel molecular, celular o hemodinámicas, asociadas a la presencia de resistencia a la insulina (RI) y de adiposidad de predominio visceral.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune, pero en el último tiempo también se le ha dado importancia a factores ambientales como la obesidad y a los tratamientos insulínicos intensificados que favorecen la RI¹.

Existen varios criterios diagnósticos de SM. El más conocido es el The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of

High Blood Cholesterol in Adults (NCEP/ATPIII) modificando, que considera los siguientes parámetros: circunferencia cintura (cc); presión arterial (PA); triglicéridos (TG); colesterol HDL (col HDL) y glicemia de ayunas (GA) siendo este el más usado en clínica². El propuesto por el World Health Organization (WHO) considera la presencia de diabetes (DM), anormalidad de la GA, intolerancia a la glucosa, RI, relación cintura cadera (c/c), TG, col HDL, PA, microalbuminuria³, el que tiene la dificultad de la medición de la RI y es el único que incluye la microalbuminuria. La International Diabetes Federation (IDF) también propone otro criterio, el que considera la cc y/o el Índice de Masa Corporal (IMC), TG, col HDL, PA y GA, este es el único que incluye el IMC además de la cc⁴. Todos se han propuesto para individuos no diabéticos y se han aplicado en DM2.

En los últimos años se ha descrito la presencia de SM y sus componentes en pacientes con DM1. Las tasas publicadas son variables, encontrándose cifras entre 15 y 42%^{5,6}, su determinación ha sido utilizada para estimar indirectamente

Artículo Original

la RI. La presencia de SM y RI en diabéticos tipo 1 se asociaría a mal control metabólico y a un aumento del riesgo cardiovascular⁷.

La cuantificación del grado de RI en los DM1 no puede realizarse mediante métodos simples como el the homeostasis assessment model for insulin resistance (HOMA-IR), que relaciona las glicemias y las insulinemias de ayunas: por cuanto en estos pacientes, por el hecho de recibir tratamiento con insulina se mediría la insulina endógena y exógena. Por otra parte, técnicas como el clamp euglicémico hiperinsulinémico, establecido como el “gold standard” para la cuantificación de la RI, resultan demasiado invasivas y costosas para su uso en clínica y quedan limitadas a la investigación. Ante estas dificultades, se reconoce con frecuencia a los pacientes con DM1 y resistencia a la insulina por sus mayores requerimientos diarios de esta; en dicho sentido, se considera la existencia de RI cuando dichos requerimientos superan 1 U/kg peso/día. En los últimos años se han validado varias fórmulas para cuantificar la RI en los DM1; una de ellas es la propuesta por el estudio The Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications (EDC), que calcula la RI indirectamente al cuantificar la captación de glucosa (CG), utilizando parámetros clínicos y de laboratorio habituales, tales como relación c/c, HbA1c y el antecedente de hipertensión arterial⁸. Las fórmulas matemáticas tienen correlación estadísticamente significativa con las mediciones de RI determinadas mediante el clamp euglicémico hiperinsulinémico^{8,9}.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si en pacientes DM1 existe relación entre la presencia de SM según criterio NCEP/ATPIII modificado y la cuantificación de RI a través de la captación de glucosa evaluada con la fórmula de CG del estudio EDC.

Pacientes y Métodos

Este trabajo de corte transversal, se realizó en 150 DM1 escogidos al azar de un universo de 400 pacientes, controlados en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios, Santiago. Se incluyeron individuos mayores de 18 años de edad de ambos sexos y su consentimiento informado.

Se definió a un paciente como portador de DM1, cuando su inicio fue en un Síndrome Diabético Agudo, su cuadro llevaba más de dos años de evolución y ha requerido insulina desde su diagnóstico.

A los 150 DM1 (88 mujeres y 62 hombres) se les determinó la presencia de SM aplicando el criterio del NCEP/ATPIII modificado², que considera de riesgo los siguientes parámetros: cc > 102 cm en el hombre y > 88 cm en la mujer, TG ≥ 150 mg/dl, PA ≥ 130/85 mmHg, col HDL < 40 mg/dl en el hombre y < 50 mg/dl en la mujer y glicemia de ayunas ≥ 100 mg/dl. Se clasifica al individuo portador de SM si cumple con tres o más de estos criterios alterados; en este estudio como todos los pacientes son diabéticos (hiperglicemia) se exigió dos de los 4 restantes criterios.

El peso y la talla se midieron en una balanza marca Seca con cartabon. Se calculó el IMC (kg/m²) considerando sobre-

peso el rango entre 25 y 29,9 y obesidad ≥ 30 para los pacientes entre 18 y 64 años. En los sujetos mayores de 65 años se consideró 28 a 31,9 para sobrepeso y ≥ 32 para obesidad.

Las glicemias, el col-HDL y los TG se midieron con métodos enzimáticos colorimétricos en un equipo automatizado Architec 8.000, con coeficientes de variación (CV) < 5%. Para las glicemias se usó hexoquinasa/6, para el col-HDL un detergente acelerador selectivo y para los TG las enzimas glicerol fosfato deshidrogenasa (GPO) y peroxidasa (POD).

Las HbA1c se determinaron en columnas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un CV < 5%, utilizando un equipo HPLC Variant 2000.

La PA se midió en dos oportunidades con un esfigmomanómetro de Hg, estando los pacientes sentados en dos repeticiones, sin haber fumado ni recibido alimentos recientemente.

La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica flexible, en forma horizontal a nivel de la zona hendida entre el último arco costal y la cresta ilíaca, con el sujeto de pie y con la pared abdominal relajada (al final de una respiración normal). La circunferencia de cadera se determinó con la misma cinta métrica, en forma horizontal a nivel de la zona más prominente de los glúteos con el sujeto en igual posición que el examen anterior.

A todos los individuos se les calculó la RI, aplicando la fórmula de captación de glucosa (CG), que incluye las siguientes variables clínicas:

$CG = 24,3 - 12,22 \times \text{cintura/cadera (c/c)} - 3,29 \times \text{hipertensión arterial (HTA)} - 0,57 \times \text{HbA1c}$. En la fórmula se considera: HTA = 0 si el paciente no es hipertenso. HTA = 1 si tiene historia personal de hipertensión arterial. Esta fórmula se utiliza sólo en sujetos cuyas HbA1c son < 11,4%.

Un valor de CG < 8,77 (mg/kg x min) es indicador de RI; las cifras más bajas de CG indican grados mayores de RI.

Los resultados de los exámenes se obtuvieron de las fichas clínicas de los pacientes.

Análisis estadístico

Los parámetros clínicos y bioquímicos se expresaron como media aritmética ± desviación standard (MA ± DS) o porcentaje (%). Para el cálculo de la significancia estadística se usaron los tests exacto de Fisher y de Mann Whitney y se estableció como significativos un p < 0,05.

Resultados

La presencia de SM se pesquisó en 40 pacientes (26,6%); la distribución de los DM1 según presencia de SM y género aparece en la Figura 1, se puede apreciar que una mayor proporción de mujeres presenta SM.

Las características clínicas: edad, años de diabetes, estado nutricional y cc de los DM1 con y sin SM se presentan en la Tabla 1. Sólo se encontró diferencia significativa (p < 0,05) en la cc de las mujeres con SM quienes tenían una circunferencia de cintura mayor que las sin SM. Se clasificó a las personas con Índice de Masa Corporal (IMC) en rangos de

Tabla 1. Edad, años de diabetes y características antropométricas de los pacientes DM1 con y sin SM

	con SM (n = 40)	sin SM (n = 110)	p
Edad (años)	42 ± 14	38 ± 14	NS
Años de diabetes	12 ± 7	10 ± 8	NS
IMC < 25 kg/m ² (%)	40	61	NS
IMC 25-30 kg/m ² (%)	42	33	NS
IMC > 30 kg/m ² (%)	18	6	NS
cc hombres (cm)	84 ± 13	80 ± 8	NS
cc mujeres (cm)	96 ± 7	77 ± 6	< 0,05

Tabla 2. Características metabólicas de los DM1 con y sin SM

	con SM (n = 40)	sin SM (n = 110)	p
Glicemia de ayunas mg/dl	210 ± 100	134 ± 70	< 0,05
HbA1c %	8,8 ± 1,7	8,9 ± 0,2	NS
P A sistólica mmHg	130 ± 16	116 ± 12	< 0,05
P A diastólica mmHg	76 ± 9	72 ± 8	NS
col HDL mg/dl	46 ± 10	61 ± 18	< 0,05
Triglicéridos mg/dl	110 ± 49		NS

25-30 kg/m² y obesos > 30. El 60% de los DM1 con SM tenían sobrepeso u obesidad *versus* el 39% de los sin SM (NS).

En la Tabla 2 podemos observar que los DM1 con SM presentaban glicemia de ayunas y PA sistólica superiores significativamente y colesterol HDL inferior (p < 0,05). En cambio los niveles de HbA1c, PA diastólica y triglicéridos fueron similares en ambos grupos.

Para la determinación de la RI en los DM1, del total de 40 pacientes con SM, se debieron excluir 9 por tener HbA1c > 11,4%. Al aplicar la fórmula a los 31 sujetos restantes, 90,3% tenían RI, con diferencias de género: 23 mujeres (74,2%) y 5 hombres (16,1%) (p < 0,05). Estos resultados se presentan en la Figura 2.

En el grupo de 110 individuos sin SM se calculó la RI en 93 de ellos (17 DM1 fueron excluidos por tener HbA1c > 11,4%); se encontró que el 67% de los pacientes presentaba RI.

En el total de los DM1 que se pudo aplicar la fórmula de CG, el 75% de los sujetos tenían valores < 8,77 mg/kg x min, lo que se considera RI.

Discusión

El síndrome metabólico se asocia en general a la diabetes tipo 2, existiendo al respecto numerosas publicaciones, a la inversa, en DM1 son escasos los datos disponibles. En este

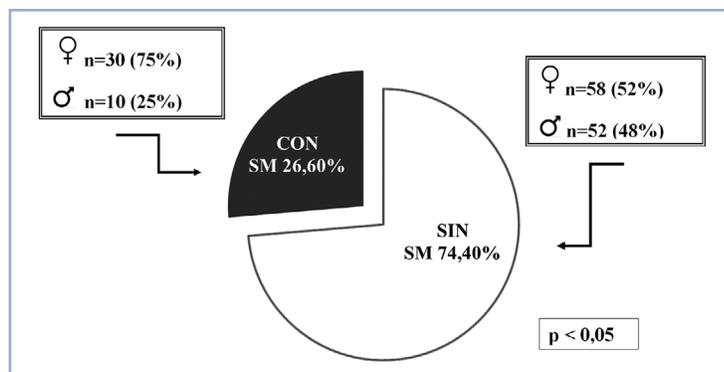


Figura 1. Frecuencia de los DM1 con SM según criterios NCEP/ATPIII modificado.

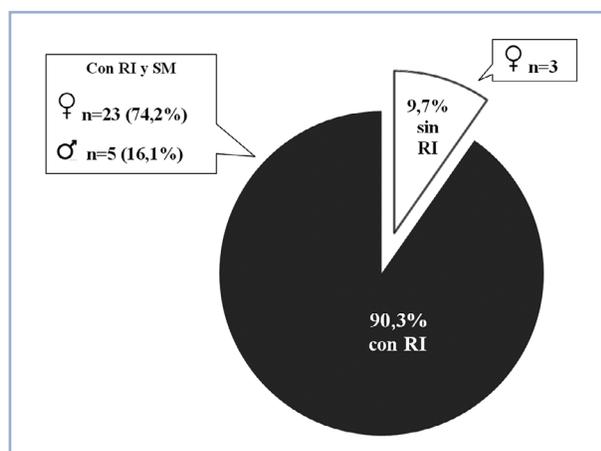


Figura 2. Frecuencia de los DM1 con RI y con SM.

estudio el grupo de DM1 analizado presentó una frecuencia de SM de un 26,6%; cifra muy similar a la publicada por Baéz y cols.¹⁰, quienes encontraron una prevalencia de 25% en el año 2009; estos autores incluyeron –al igual que nosotros– DM1 mayores de 18 años de ambos sexos y aplicaron también el NCEP/ATPIII, de manera que confirmamos lo encontrado previamente por estos autores en Chile.

En Europa, estudios como el FinnDiane¹¹ muestran en DM1 una prevalencia de síndrome metabólico algo mayor, 39% con el criterio del NCEP/ATPIII. En EE.UU. se han publicado cifras muy variables, que van de 8% a 42% según el método diagnóstico utilizado. La publicación del Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study informa de tasas bajas, 12% de SM en DM1 empleando el NCEP/ATPIII¹².

La prevalencia de SM es muy superior en los DM2, aplicando la misma clasificación del NCEP/ATPIII, es así como el estudio National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) de los EE.UU, informa de un 86% de SM en población DM2 mayor de 50 años¹³.

Artículo Original

La Encuesta Nacional de Salud de Chile del año 2009-2010 publicó un 35% de SM en la población general¹⁴; evidenciando un aumento respecto al año 2003 que era de 22,6%¹⁵; lo que se explica por el incremento de la obesidad y sedentarismo entre esos años, situación que afecta igualmente a los pacientes diabéticos tipo 2 y tipo 1 de nuestro país. En este trabajo encontramos que un mayor número de pacientes con SM tenían sobrepeso u obesidad (60% vs 39% en los sin SM), esta diferencia no fue significativa, probablemente por el bajo número de DM1 con SM (n: 40). Además, la circunferencia de cintura era superior en las mujeres con SM respecto a aquellas sin SM ($p < 0,05$). Es un hecho conocido que el aumento del tejido adiposo visceral es el principal causante de la resistencia a la insulina, asociación que validamos en los DM1 estudiados.

En relación a la presión arterial, encontramos que los pacientes DM1 con SM tenían niveles promedio de PA sistólica más elevados ($p < 0,05$) que aquellos sin SM. En cambio la diastólica aunque también era superior no alcanzó significancia estadística, posiblemente por el bajo número de casos. En la actualidad se estima que son de riesgo CV cifras de PA $> 130/80$ mmHg, tanto la sistólica como la diastólica son relevantes como factores de riesgo. Es importante señalar que los DM1 con SM tenían glicemias de ayunas muy superiores 210 ± 100 mg/dl versus 134 ± 70 mg/dl en los sin SM ($p < 0,05$), podríamos deducir que la RI de estos pacientes favorece la neoglucogénesis elevando las glicemias mencionadas.

Es conocido y aceptado que la relación patogénica entre el síndrome metabólico, la DM2 y las complicaciones cardiovasculares (CV) es la existencia de resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria¹⁶. El mejor tratamiento de los factores de riesgo CV se ha acompañado de descensos de las tasas de mortalidad y de complicaciones microvasculares; sin embargo, no se ha observado la misma tendencia en la patología cardiovascular¹⁷. Desde hace años hay investigaciones que establecen que la enfermedad CV es la razón del aumento del riesgo de mortalidad en los DM1 y la primera causa de muerte a partir de los 30 años¹⁸. En edades comprendidas entre los 60 y los 84 años, el 56% de las muertes en los varones y el 65% en las mujeres con DM1 se deben a episodios cardiovasculares¹⁹. Los antecedentes señalados apuntan a que la existencia de RI sería responsable de esta relación, por lo que es importante tener presente su presencia en estos pacientes.

Desde hace varias décadas se ha puesto de manifiesto que la causa de la diabetes en la mayoría de los DM1 es la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, la que suele presentarse desde edades tempranas de la vida; sin embargo, los DM1 no estarían exentos de tener RI durante la evolución de la enfermedad.

En el estudio EDC⁷ al analizar la relación entre RI y SM en 514 DM1, encontraron valores significativamente menores de CG en los pacientes con SM, según criterio del NCEP/ATPIII.

En el trabajo realizado por nosotros, observamos un ma-

yor número de individuos con RI en el grupo con SM (90,3% vs 67% en los sin SM). Es necesario señalar el alto porcentaje de pacientes con RI entre los individuos sin SM, hecho que podríamos atribuir a los altos niveles de HbA1c (a pesar de excluir aquellos con HbA1c mayores a 11,4%), lo que influye negativamente en la fórmula, disminuyendo el valor de la CG.

Nuestros resultados muestran en DM1 un 75% de RI y sólo un 26,3% de SM; por lo anteriormente mencionado, consideramos que al aplicar la fórmula de captación de glucosa que incluye la HbA1c, en estos DM1 estaríamos sobrestimando la presencia de RI.

Autores como Kilpatrick²⁰ han puesto de manifiesto la relación entre la CG determinada al inicio del estudio DCCT y el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares en el seguimiento de los pacientes. Los sujetos con mayor RI tenían más riesgo de desarrollar complicaciones vasculares; por lo que debe tenerse presente que la existencia de RI en los DM1, al igual que en los DM2, los predispondría a tener en el curso de la enfermedad mayor morbimortalidad cardiovascular.

La identificación de RI en los DM1 puede tener implicancias terapéuticas, ya que el uso de fármacos sensibilizadores a la insulina, como la metformina, podría ser eficaz en el control glicémico y del peso de estos pacientes. La presencia de SM en los DM1 justificaría el uso de este insulinosensibilizador.

En conclusión, aunque no encontramos concordancia entre la frecuencia de SM según criterio del NCEP-ATPIII modificado y la presencia de RI cuantificada por la fórmula del estudio EDC, consideramos que en los DM1 se debe tener presente la existencia de RI por el riesgo cardiovascular que esto significa.

Referencias bibliográficas

1. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. 2013. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is "double diabetes" and what are the risks? *Diabetología* 56: 1462-1470.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP). 2002. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106: 3143-3421.
3. World Health Organization. 1999. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication. Geneva, World Health Org.
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. 2006. Metabolic syndrome: a new world wide definition a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23: 469-480.
5. Mc Gill M, Molineaetes L, Turgg S. 2008. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications* 22: 18-23.

6. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. 2006. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the UK: a cohort study using the general practice research diabetes. *Diabetes Care* 29: 798- 804.
7. Orchard TJ, Olson JC, Erbery JR, Williams K, Forrest KYZ, Smithline Kinder L, et al. 2003. Insulin resistance related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10 years follow-up data from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 26: 1374-1379.
8. Williams K, Erbey J, Becker D, Orchard TJ. 2000. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes?. *Diabetes* 49: 626-632.
9. Gibes J. 2008. Métodos para la determinación de la sensibilidad a la insulina basadas en la sobrecarga oral de glucosa. *Av Diabetol* 24: 296-304.
10. Báez MS, Novik V, Alegría F, Cardemil F, Riveros R, Bofill L. 2009. Síndrome metabólico en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1. ¿Una nueva variedad de diabetes? *Rev Med Chile* 137: 888-893.
11. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. 2005. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane Study). *Diabetes Care* 28: 2019-2024.
12. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. 2007. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12 year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome, and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care* 30: 1248-1254.
13. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. 2003. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes mellitus and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52: 1210-1214.
14. Encuesta de salud 2009-2010 web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23
15. Encuesta de salud 2003. epi.minsal.cl/epi/html/elvigia/VIGIA20.pdf
16. Muntoni S. 2011. Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment. *Ann Nutr Metab* 58: 25-36.
17. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. 2006. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 55: 1463-1469.
18. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. 1999. The British Diabetic Association Cohort Study II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 16: 466-471.
19. The Metascreen Writing Committee. 2006. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 29: 2701-2707.
20. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. 2007. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complications risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 30: 707-712.

Artículo Original

Sistema antioxidante enzimático e indicadores de daño oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2

Danay Heredia R.^{1,a}, Douglas Fernández C.^{1,b}, Jesús Alfonso R.^{1,c},
Elba Rodríguez V.², Lucy Santana G.^{2,d} y Margarita Rodríguez P.^{1,e}

Antioxidant enzymatic system and oxidative damage indicators in patients with type 2 diabetes

^{1a-c}Licenciados, Másteres e Investigadores Agregados (no médicos) de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

²Médico General Integral del Centro de Educación y Atención al Paciente Diabético de Villa Clara.

^{2d}Licenciada en Laboratorio Clínico del Centro de Educación y Atención al Paciente Diabético de Villa Clara.

^{1e}Técnico de Laboratorio de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Institución rectora: Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Conflicto de intereses y Financiación: Durante la investigación no se produjo ningún conflicto de interés por parte de los autores y/o las autoridades competentes. Tampoco hubo financiamiento para la ejecución de la misma.

Correspondencia a:

Danay Heredia Ruiz

Edificio 109 Apto. 9 entre 6ta y Doble Vía. Reparto Vigía Sur. Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

Teléfonos: 273436 (trabajo), 274434 (casa)
E-mail: danayhr@ucm.vcl.sld.cu

Recibido: 03-03-2014

Aceptado: 23-06-2014

Introduction: Several biological processes are involved in the oxidative stress present in Diabetes Mellitus; among them we can find glucose autooxidation, proteins glycation and decreased antioxidant defenses. Free radicals yielded at mitochondrial level could be a trigger to unchain the vicious circle of the oxidative stress in Diabetes Mellitus.

Aims: To determine antioxidant system's alterations and indicators of oxidative damage on lipids and proteins in patients with type II Diabetes and a control group. **Materials and Methods:** It was analyzed 120 serum samples; 60 from patients that suffer type II diabetic from endocrinology surgery belonging "Casa de Atención al Paciente Diabético" in Santa Clara, Villa Clara and 60 samples from healthy individuals used as control group. Spectrofotometric techniques were used to assess levels of Superoxide dismutase and Catalase activity as well as concentrations of reduced Glutathione, Malondialdehyde and Advanced Products of Proteins Oxidation. Results were compared using the statistical software SPSS. **Results:** Diabetes type 2 patients showed decreased of Superoxide Dismutase and Catalase enzymatic activity ($p = 0,003$) and ($p = 0,013$) respectively as well as reduced Glutathione levels ($p = 0,038$). Malondialdehyde and Advanced Products of Proteins Oxidation were increased ($p = 0,000$) in diabetics patients compared with control group. **Conclusions:** It was found redox alterations in patients that suffer type 2 Diabetes. These alterations are evidenced by a reduced antioxidant enzymatic system and damage on macromolecules such as lipids and proteins.

Key words: Antioxidant system, oxidative stress, mellitus diabetes, free radicals.

Introducción

El estrés oxidativo (EO) es un estado que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y la capacidad antioxidante de las células.

En múltiples patologías se producen cambios en indicadores bioquímicos que evidencian desequilibrio oxidativo por varias razones; disminución en las concentraciones plasmáticas de vitaminas antioxidantes como la A y E, incremento de la peroxidación lipídica, incremento de la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad a la oxidación, menor capacidad antioxidante total del plasma y por consiguiente daño al material genético¹.

Existen varios mecanismos implicados en el incremento

del EO en la Diabetes mellitus (DM), entre los que se encuentran: la autooxidación de la glucosa, la glucación de proteínas, la activación de la vía de los polioles y la disminución de las defensas antioxidantes. La glucosa, al igual que otros alfa-hidroxi aldehídos, es capaz de autooxidarse a enodioses (enolizarse) en solución acuosa y en presencia de metales de transición, como el Fe^{+3} , reacción en la cual se producen cetoaldehídos intermediarios oxidados y radicales libres (RL) con un alto poder oxidante como el radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Se ha demostrado que la hiperglucemia inducida por la generación de este radical a nivel mitocondrial es el desencadenante inicial del círculo vicioso del EO en la DM^{1,2}. En condiciones normales, este elemento es inmediatamente eliminado por los mecanismos de defensa naturales³.

Independientemente del tipo de diabetes, diferentes investigadores han comunicado que el EO se asocia a la presencia de complicaciones microangiopáticas, macroangiopáticas y neuropáticas de la DM⁴⁻⁶. De forma tal que conocer con certeza la existencia de alteración redox en esta patología sería de gran utilidad para el desarrollo de intervenciones terapéuticas con agentes antioxidantes, con el propósito de evitar o al menos postergar la aparición y/o progresión de las complicaciones de la diabetes.

En Cuba la DM es la octava causa de muerte, habiendo incrementado sus tasas de prevalencia y mortalidad en las últimas décadas. Tal auge podría estar motivado por factores que van desde los hábitos alimentarios y de vida, hasta factores genéticos presentes en nuestra población.

Debido a esta situación y dado que en la provincia de Villa Clara los estudios de EO en la DM han sido escasos, nos trazamos como propósito determinar la existencia de alteración del sistema de defensa antioxidante a través de los niveles séricos de actividad enzimática Superóxido dismutasa (SOD) y Catalasa (CAT), así como los niveles de Glutathion reducido (GSH). De igual forma determinar las concentraciones de Malondialdehído (MDA) y Proteínas Oxidadas (PAOP) con el fin de verificar daño oxidativo en macromoléculas como lípidos y proteínas respectivamente.

Materiales y Métodos

Se realizó una investigación analítica de casos y controles en el Laboratorio de Química Sanguínea perteneciente a la Unidad de Investigaciones Biomédicas ubicada en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, con el fin de determinar la existencia de alteración redox en adultos diabéticos tipo 2 que acudieron al servicio de Endocrinología del Centro de Atención y Educación al Paciente Diabético de la provincia de Villa Clara, Cuba en el año 2013.

Selección de las muestras

Se realizó un muestreo intencional partiendo de los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Grupo de estudio: Pacientes con criterio diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, mayores de 19 años y menores de 70, de ambos sexos y que otorgaron el consentimiento informado para la investigación.
- Grupo control: Individuos aparentemente sanos, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 19 y 70 años y que emitieron su consentimiento.

Criterios de exclusión

- Pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 que padecían de otra patología crónica que pudiera interferir en el análisis y que no dieron su consentimiento.
- Muestras de suero con interferentes analíticos como lipemia, ictericia o hemólisis.

Las determinaciones de los parámetros estudiados se realizaron en 120 muestras de suero: 60 de pacientes diabéticos tipo 2 y 60 de individuos aparentemente sanos provenientes de un estudio de pesquiasaje tomados como control.

Fueron empleados métodos espectrofotométricos (Genesys 10 UV®), con reactivos suministrados por la firma Merck KGaA 64271 Damstadt. Germany (www.merck.de).

Determinaciones

La actividad enzimática SOD extracelular se determinó mediante la aplicación del método de Marklund (1990)⁷, el cual se basa en el principio de la auto-oxidación del Pirogalol o ácido pirogálico que es un agente reductor muy activo en soluciones alcalinas. La actividad es expresada en unidades de actividad enzimática (UAE=U/ml/min).

El nivel de actividad enzimática CAT en suero se determinó mediante el método descrito por Aebi (1974)⁸, basado en las características oxidoreductasas de esta enzima que es capaz de catalizar la descomposición del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) a agua y oxígeno. La actividad de la enzima es expresada en UAE.

El GSH se determinó por el método de Beutler (1968)⁹, donde el péptido reacciona con el colorante DTNB [5, 5'-Dithiobis (ácido 2-nitrobenzoico)] y rinde un compuesto coloreado, el TNB (ácido 5-tio-2-nitrobenzoico) que se lee a una longitud de onda de 412 nm. La concentración es expresada en μmol/L (μM).

La técnica para la determinación MDA (Esterbauer H. 1990)¹⁰ se basó en la reacción de dos moléculas del reactivo cromogénico N-metil-2-fenil indol con una molécula de MDA a 45 °C, conduciendo a la formación de un cromóforo estable con un máximo de absorbancia a 586 nm. La concentración de MDA se expresa en μM.

Los PAOP se determinaron por el método de Witko-Sarsat (1998)¹¹, donde las proteínas susceptibles al daño por radicales libres dan lugar mediante reacciones de agregación, entrecruzamiento y fragmentación a los PAOP. La concentración de estos es expresada como equivalentes de Cloramina T (patrón) en condiciones ácidas a 340 nm en presencia de yoduro de potasio, siguiéndose la transformación de iones yodo a yodo diatómico que provocan estos PAOP. La concentración es expresada en μM.

Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron sometidos al programa estadístico SPSS versión 18 para Windows. Se realizaron análisis descriptivos para todas las variables en estudio. Al aplicar pruebas de normalidad se comprobó que no existía una distribución gaussiana ($p < 0,05$) en los resultados de SOD, CAT, GSH y MDA, por lo que se aplicaron pruebas no paramétricas para la comparación entre grupos, específicamente el test de Mann-Whitney. Los datos de PAOP mostraron distribución normal por lo que se aplicó para la comparación de medias pruebas paramétricas, específicamente *t de student*. En todos los casos se tuvo en cuenta un nivel de confiabilidad del 95% y en algunos casos el 99%.

Artículo Original

Tabla 1. Estadísticos descriptivos y significación de las actividades enzimáticas SOD y CAT en individuos sanos y pacientes diabéticos tipo 2 de la provincia de Villa Clara en el año 2013

Enzimas antioxidantes	Grupos de estudio	n	Media	Desviación típica	Percentiles		p
					2,5	97,5	
SOD (UAE)	Sanos	60	4,414	1,81	1,455	9,243	0,003**
	Diabéticos	60	3,500	1,89	0,872	7,824	
CAT (UAE)	Sanos	60	26,399	15,61	3,474	59,829	0,013*
	Diabéticos	60	19,491	10,83	5,970	58,520	

**nivel de significación al 99% ($p < 0,01$). *nivel de significación al 95% ($p < 0,05$).

Tabla 2. Estadísticos descriptivos y significación de las concentraciones séricas de GSH, MDA y PAOP en individuos sanos y pacientes diabéticos tipo 2 de la provincia de Villa Clara en el año 2013

Biomoléculas	Grupos de estudio	n	Media	Desviación típica	Percentiles		p
					2,5	97,5	
GSH (μM)	Sanos	60	29,594	19,83	6,550	89,187	0,038*
	Diabéticos	60	21,116	8,41	4,525	35,000	
MDA (μM)	Sanos	60	1,168	0,44	0,488	2,559	0,000**
	Diabéticos	60	4,376	2,35	0,714	10,592	
PAOP (μM)	Sanos	60	60,628	19,384	20,033	96,430	0,000**
	Diabéticos	60	178,196	95,382	17,825	429,375	

**nivel de significación al 99% ($p < 0,01$). *nivel de significación al 95% ($p < 0,05$).

Aspectos éticos

La investigación fue diseñada teniendo en cuenta los aspectos éticos para el trabajo en humanos, teniéndose en cuenta la Declaración de Helsinki¹². Fue valorada por el Comité Científico y aprobada por el Comité de Ética del centro. El equipo multidisciplinario de investigadores dio las explicaciones reales y objetivas del estudio a los individuos incluidos en el mismo, los cuales emitieron su autorización por escrito¹³, respetándose el principio de autonomía.

Resultados

La edad de los participantes involucrados en el estudio estuvo comprendida entre los 30 y 70 años. Los pacientes diabéticos tipo 2 mostraron un promedio de 47,9 años y el grupo de individuos tomados como control presentó una edad promedio de 43,8 años.

Se analizaron muestras de ambos sexos; en el grupo de diabéticos: 32 mujeres y 28 hombres y en el grupo control: 35 mujeres y 25 hombres. En ninguno de los casos se evidenció diferencias entre los sexos por lo que la muestra se tomó como única permitiendo la comparación entre los grupos.

Las Tablas 1 y 2 muestran los estadísticos descriptivos de las variables estudiadas en el grupo de pacientes diabéticos y grupo control, así como la significación obtenida al comparar los grupos.

Las variables que no mostraron distribución normal (SOD, CAT, GSH y MDA) se contrastaron mediante el Test de Mann-Whitney. En todos los casos existieron diferencias significativas ($p < 0,05$). Las actividades de SOD y CAT, así como las concentraciones de GSH disminuyeron significativamente en el grupo de diabéticos. Por otra parte, el MDA aumentó de manera muy significativa en los pacientes diabéticos.

Las concentraciones de PAOP resultaron tener una distribución normal por lo que se compararon ambos grupos mediante la prueba *t de student*, el cual evidenció un aumento altamente significativo ($p < 0,01$) de este indicador en los pacientes diabéticos.

Discusión

La disminución marcada que tuvo la actividad de la enzima SOD en los pacientes diabéticos involucrados en el estudio, podría deberse a un aumento en la formación de O_2^- . El aumento en la generación de esta ERO debido al estado de estrés provocado por la hiperglucemia en un principio estimula la actividad de la enzima SOD, sin embargo, una intensa producción de estos radicales por un tiempo prolongado agota la estimulación de la actividad de esta enzima, puesto que el producto de la reacción, el H_2O_2 , puede inhibirla. Este elemento ha sido descrito como un inhibidor de la enzima a

través de un mecanismo de retroalimentación negativa^{14,15}.

La glucosa sanguínea puede enolizarse y, por tanto, reducir el oxígeno molecular bajo condiciones fisiológicas, catalizado por metales de transición, produciendo cetoaldehidos e intermediarios oxidados. Las evidencias sugieren que los radicales libres y el H₂O₂ producidos lentamente por la "autoxidación" de la glucosa, son una causa sustancial de daño estructural de proteínas expuestas *in vitro* a la glucosa. En la actualidad se acepta que los productos avanzados de la glicosilación desempeñan un papel importante en la patogenia de las complicaciones de la DM¹⁶. La glicación de proteínas no sólo ocurre con la hemoglobina, sino también con proteínas que participan en el sistema antioxidante, como SOD y GPx que actúan frente a los pro oxidantes, así mismo la albúmina, las lipoproteínas, el colágeno; procesos que tienen mucha implicancia en la evolución de la diabetes¹⁷⁻²⁰.

Por otro lado, los altos niveles de O₂⁻ hacen inevitable su interacción con óxido nítrico (ON) provocando la aparición del peroxinitrito (OONO⁻). Este elemento es capaz de reaccionar con proteínas que contienen iones metálicos como hierro, cobre y manganeso, provocando así modificaciones que pueden inducir cambios conformacionales en la estructura tridimensional de proteínas trayendo consigo la pérdida de la función biológica. Mediante la exposición de proteínas purificadas a OONO⁻, se ha determinado que esta especie es capaz de inactivar una gran variedad de enzimas entre las que se encuentra la SOD^{1,14}.

La actividad de la enzima CAT también mostró disminución, lo cual podría estar dada por el hecho de que la enzima SOD tiende a disminuir su actividad y, por tanto, la reacción de formación de H₂O₂ se ve desplazada por la formación de OONO⁻. El H₂O₂ es utilizado como sustrato por las enzimas catalasa y GSH peroxidasa. La catalasa tiene una Km alta para el H₂O₂, por tanto, su efecto es limitado y sólo puede ejercer su función bajo condiciones donde los niveles de H₂O₂ están particularmente elevados. La baja actividad de la catalasa, unida a la disminución de la concentración del GSH, sugiere la existencia de bajos niveles de esta especie reactiva. A este hecho se suma el efecto del OONO⁻ como agente inhibidor de metaloproteínas como es el caso de esta enzima²¹⁻²³.

La disminución del GSH en los pacientes diabéticos involucrados en el estudio puede ser evidencia del aumento de su utilización en reacciones de reducción en comparación con su síntesis. Este antioxidante no enzimático es considerado como un barrador de O₂⁻ que protege a los lípidos de las membranas así como los grupos tioles proteicos de la peroxidación. Su papel principal es en la restitución de otros antioxidantes como la vitamina E y el ácido ascórbico a su estado reducido²⁴. Existen numerosos reportes que indican que el daño a tejidos inducido por diversos estímulos está acompañado de un agotamiento del GSH. Esta disminución apoya la teoría del EO en estos pacientes con actividad antioxidante disminuida y el consecuente aumento de la generación de ERO²⁵.

Niveles decrecientes de GSH en la diabetes pueden ser

causado por diferentes vías las que incluyen: 1) incremento de la síntesis del sorbitol causando depleción del NADPH y deficiencia en la reducción del GSSG a GSH catalizado por la GRd; 2) disminución en la actividad de hexosas monofosfato (HMP) como una lanzadera enzimática las cuales generan NADPH y, 3) el transporte de GSSG llevado a cabo en las membranas eritrocitarias debido al estrés oxidativo induciendo daño a membrana^{24,26}. De manera que una diabetes mal controlada con un sistema del glutatión dañado por inactivación de la GPx y GRd, (constituyentes críticos en el ciclo redox del glutatión) puede contribuir en la iniciación y/o progresión de complicaciones.

Algunas complicaciones de la diabetes están asociadas con el incremento de la peroxidación lipídica, proceso relacionado con los RL, los cuales son potencialmente nocivos causando descontrol y disrupción de membranas.

Las células betas del páncreas y el endotelio vascular son altamente susceptibles al EO, debido al hecho de que muchas vías bioquímicas estrictamente asociadas con hiperglicemia pueden incrementar la producción de RL. Teniendo en cuenta que las células endoteliales expuestas a altos niveles de glucosa también conllevan a incremento en la producción de O₂⁻.

Los niveles elevados de MDA en los pacientes diabéticos estudiados evidencian un importante daño a lípidos, lo cual se traduce como aumento de la peroxidación lipídica. Esto concuerda con diferentes investigaciones^{27,28} donde se ha mostrado incremento de EO por depleción de enzimas antioxidantes, vitaminas y aumento de la peroxidación lipídica, hecho que se ha descrito en ambos tipos de diabetes.

La peroxidación lipídica altera los fosfolípidos, produciendo modificaciones a nivel de la homeostasis y la estructura celular con la consecuente rotura de la bicapa constitutiva de todas las membranas celulares, lo que lleva a la destrucción de las mismas. De igual forma es un proceso que tiene una naturaleza característica de reacción en cadena, de manera que cuando un lípido está alterado, éste puede promover la peroxidación de los lípidos adyacentes. Todos estos procesos están íntimamente relacionados con la etiopatogenia de la aterosclerosis^{29,30}.

Otro resultado importante del estudio es el aumento de los niveles de proteínas oxidadas²⁷ en los pacientes diabéticos. Generalmente las proteínas se modifican oxidativamente al ser uno de los blancos principales de las ERO, lo que conlleva a modificaciones estructurales que, en general, suponen la pérdida total o parcial de su función.

Muchos residuos de aminoácidos son susceptibles a la oxidación por varias ERO, las cuales pueden causar modificaciones en las proteínas. Habitualmente este tipo de modificaciones tienen la función de proteger ante el daño oxidativo irreversible o de modular la función de las proteínas (regulación redox), que por lo general no pueden ser reparadas, de forma que las proteínas inactivas se acumulan o son degradadas³¹.

De manera general, el incremento de RL causa daño a proteínas celulares, lípidos de membrana, ácidos nucleicos y

Artículo Original

eventualmente muerte celular. Los factores que afectan grandemente el riesgo de complicaciones en la diabetes están relacionados con el grado y duración de la enfermedad^{30,31}. De tal forma, la hiperglicemia e hiperlipidemia en la DM tipo 2 están asociadas con disfunción endotelial y EO.

Referencias bibliográficas

- Maldonado SO, Jiménez VEN, Guapillo VMRB. Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas. Rev Med UV 2010. Disponible en: http://www.uv.mx/rm/num_antteriores/revmedica_vol10_num2/articulos/radicales.pdf. (Consultado en octubre de 2013).
- Orasanu G, Plutzky J. 2009. The pathologic continuum of diabetes vascular disease. J Am Coll Cardiol 53 (5): 35.
- Cuerda C, Luengo LM, Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL, et al. 2011. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. Nutr Hosp 26 (1): 68-78.
- Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, Ragazzi E, Reitano R, Nollino L, et al. 2009. Relationship between glyco-oxidation, antioxidant status and microalbuminuria in type 2 diabetic patients. Diabetologi; 52 (7): 1419-1425.
- Singhania N, Puri D, Madhu SV, Sharma SB. 2008. Assessment of oxidative stress and endothelial dysfunction in Asian Indians with type 2 DM with and without macroangiopathy. QJM 101: 449-455.
- Sarah A, Srikanth B, Helen RG. 2011. Dietary antioxidant interventions in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. British Journal of Diabetes & Vascular Disease 11: 62-68.
- Marklund S, Marklund G. 1990. Involvement of the superoxide anion radical in autoxidation of pyrogallol as convenient assay for superoxide dismutase. Eur J Biochem 47: 469-474.
- Aebi H. 1974. Catalase Methods of Enzymatic Analysis II. Academic Press, New York. NY 673-683.
- Sedlak J, Lindsay RH. 1968. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Anal Biochem 25 (1): 192-205.
- Esterbauer H, Cheeseman KH. 1990. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Meth. Enzymol 186: 407-421.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M. 1998. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocytes activation in chronic renal failure. J Immunol 161: 2524-2532.
- Manzini JL. 2003. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5° Reforma, aprobada por la Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. En: Lolas F, Quezada A, (eds.) Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Serie Publicaciones: 21-34.
- Rodríguez E. 2003. El consentimiento informado en el uso de muestras biológicas humanas y de registros médicos. En: Lolas F, Quezada A, (eds.) Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS 45-55.
- Lu M, Daret K. 2009. St. Clair. Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. Free Radical Biology and Medicine 47 (4): 344-356.
- Hisalkar PJ, Patne AB, Fawade MM. 2012. Assessment of plasma antioxidant levels in type 2 diabetes patients. Int J Biol Med Res 3 (2): 1796-1800.
- Kennedy LA, Lyons TJ. 1997. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of Diabetic Complications. Metabolism 46 (12): 14-21.
- Brownlee M. 1994. Glycation and diabetic complications. Diabetes 43: 836-941.
- Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. 1988. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and aging. Biochem J 256: 205-212.
- Al-Rawi NH. 2011. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. Diabetes & Vascular Disease Research 8: 22-28.
- Lapolla A, Piarulli F, Sartore G. 2007. Advanced glycation end products and antioxidant status in type 2 diabetic patients with and without peripheral artery disease. Diabetes Care 30: 670-676.
- Peter CL, Martin GK, Daniel JH. 2007. Catalase an "old" enzyme that continues to surprise us. ASM News 66: 76-82.
- Madhur MG, Anjan B. 2010. Human catalase: looking for complete identity. Protein Cell 1 (10): 888-897.
- Putnam CD, Arvai AS, Bourne Y, Tainer JA. 2008. Active and inhibited human catalase structures: ligand and NADPH binding and catalytic mechanism. J Mol Biol 296: 295-309.
- Dickinson DA, Forman HJ. 2006. Cellular glutathione and thiols metabolism. Biochem. Pharmacol 64: 1019-1026.
- Hisalkar PJ, Patne AB, Fawade MM, Karnik AC. 2012. Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetic patients. Biology and Medicine 4 (2): 65-72.
- Lugo AV. Variaciones del metabolismo oxidativo mediante niveles de glutatión, peroxidación lipídica, ácido úrico y actividad de la catalasa en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en la unidad de diabetes del Hospital Dr. Julio Rodríguez. Cumaná, Estado Sucre. 2011. Disponible en: <http://hdl.handle.net/123456789/1666>. (Consultado en septiembre de 2013).
- Čolak E. 2008. New markers of oxidative damage to macromolecules. JMB 27: 1-16.
- Soliman GZ. 2008. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients. Singapore Med J 49 (2): 129
- Likidilid A, Patchanans N, Peerapatdit T. 2010. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. Journal of the Medical Association of Thailand 93: 682-693.
- Lodovici M, Bigagli E, Bardini G, Rotella CM. 2009. Lipoperoxidation and antioxidant capacity in patients with poorly controlled type 2 diabetes. Toxicology and Industrial Health 25: 337-341.
- Bigagli E, Raimondi L, Mannucci E, Colombi C, Bardini G, Rotella CM, et al. 2012. Lipid and protein oxidation products, antioxidant status and vascular complications in poorly controlled type 2 diabetes. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease 12: 33-39.

Efecto del factor de crecimiento de fibroblastos-21 en la expresión de la fosfatasa SHP-2 en células Malme-3

Fernando Rodríguez C.^{1,a}, Alejandro Tapia P.^{1,b} y Germán Iñiguez V.^{1,c}

Fibroblast growth factor 21 effects over phosphatase SHP-2 expression in Malme-3 cells

Background: Almost 50% of Noonan Syndrome patients, characterized by short stature, present activating mutations of the cytoplasmic phosphatase SHP-2, which induce hyperactivation of the Ras/MAPK pathway. On the other hand, the fibroblast growth factor 21 (FGF-21), recently suggested as a FGF with "endocrine" function, would affect longitudinal growth inhibiting growth hormone signaling at chondrocytes level. Union and activation of FGF-21 to its receptor is regulated by the co-factor β Klotho (KLB). **Aims:** To determine if FGF-21 and/or FGF-21+KLB are able to modify the genetic expression of SHP-2 in a human skin fibroblast cell line (Malme-3). **Methods:** Cells were incubated with or without FGF-21, FGF-21 + KLB. At 12 and 24 hours after induction total RNA was extracted and SHP-2 mRNA levels were determined by quantitative PCR. Expression of GAPDH gene was employed for normalization. **Results:** Incubation with FGF-21 produce a 36% ($p < 0,05$) increment in SHP-2 expression, which was not modified with KLB co-incubation. **Discussion:** It is shown by the first time that FGF-21 is able to produce an increase in SHP-2 gene expression in human fibroblast, which was independent of KLB presence.

Key words: Growth, FGF21, SHP-2

¹Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^aLicenciado en Biología Molecular.

^bBioquímico.

^cQuímico Farmacéutico.

Apoyo Financiero: Proyecto SOCHED 2012-01 (FR). Proyecto Fondecyt Regular N°1110240 (GI).

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia a:

Fernando Rodríguez
Instituto de Investigaciones Materno Infantil.
Facultad de Medicina - Universidad de Chile.
Santa Rosa 1234 (Santiago Centro - CP 8360160)
Tel.: +56-2-29770855
Fax: +56-2-24248240
E-mail: frodriguezr@med.uchile.cl

Recibido: 13-06-2014

Aceptado: 27-06-2014

Introducción

El eje somatotrófico es el principal blanco de estudio cuando la talla baja no puede ser asociada a causas tales como deficiencias nutricionales; infecciones recurrentes; o patologías crónicas no endocrinológicas. Este eje presenta como componente central la hormona de crecimiento (GH). Esta hormona es liberada en forma pulsátil por las células somatotróficas de la hipófisis anterior a la circulación porta hipofisiaria. Su liberación está regulada por dos neuropéptidos hipotalámicos, uno estimulante (GHRH) y otro inhibidor denominado somatostatina (SRIF). Los efectos biológicos atribuidos a GH son mediados en mayor medida, por el factor de crecimiento similar a la insulina del tipo I (Insulin-Like Growth Factor 1, IGF-I), liberado fundamentalmente desde el hígado, uno de los blancos principales de GH¹.

La unión de GH a su receptor (GHR) provoca la dimerización de éste lo cual induce la unión y activación de la quinasa JAK2. La activación de JAK2 lleva a la fosforilación

de tirosinas presentes en el dominio citoplasmático del GHR. Estas tirosinas fosforiladas son un punto de bifurcación a diversas vías de señalización. La principal vía, conocida como canónica, es mediada por un grupo de factores de transcripción citoplasmáticos denominados STAT, los cuales una vez fosforilados por JAK2 dimerizan y se translocan al núcleo donde promueven la transcripción de genes entre los cuales destaca IGF-I^{2,3}. Otra de las vías que transmite la señal de GH al interior celular es la vía Ras-MAPK. Esta involucra una serie de proteínas adaptadoras, GTPasas, fosfatasa y quinasas que regulan la expresión de genes vinculados a diferenciación y proliferación, entre los cuales se encuentra IGF-I^{4,5}. Se ha postulado que la hiperactivación de la vía Ras-MAPK a partir de GH llevaría a una disminución en la secreción de IGF-I².

En la vía Ras-MAPK participa una fosfatasa denominada SHP-2, codificada por el gen *PTPN11*, cuyo papel ha adquirido gran relevancia a partir de su vinculación con el Síndrome de Noonan⁶, condición en la cual la talla baja es un signo característico. Mutaciones en *PTPN11* dan cuenta del 50%

Artículo Original

de los casos de Síndrome de Noonan. Diversos estudios bioquímicos apuntan a que las mutaciones de *PTPN11* halladas en pacientes con este síndrome, llevan a una hiperactivación de la vía Ras-MAPK⁷⁻⁹.

Recientemente, se ha relacionado con el crecimiento longitudinal al factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21), que a diferencia de la mayoría de los FGFs, se caracteriza por actuar como un factor endocrino^{10,11}. La acción de FGF-21 parece ser mediada principalmente por un complejo formado por el receptor FGFR1 y el co-receptor β -klotho (KLB); este último facilitaría la activación de FGFR1 por FGF-21¹². Inagaki y cols.¹³ demostraron que ratones que sobre-expresan FGF-21 resultaron más pequeños cuando se compararon con ratones silvestres. Por otro lado, se ha observado que ante una restricción crónica de alimento se produce un aumento en los niveles de FGF-21, asociado a una reducción del crecimiento longitudinal de los huesos e insensibilidad a GH¹⁴. Wu y cols.¹⁵ mostraron que FGF-21, a través del receptor FGFR1, antagoniza el efecto de GH sobre la proliferación de condrocitos de la placa epifisiaria de rata. Finalmente, se ha reportado que en células endoteliales el bloqueo del receptor FGFR1 produce una disminución en la vida media de SHP-2 llevando a una disminución de los niveles citoplasmáticos de la fosfatasa, lo cual se traduciría en una facilitación de la señalización inducida por GH¹⁶.

En base a los antecedentes presentados, nos propusimos estudiar si FGF-21 es capaz de modificar la expresión génica de SHP-2 en un modelo celular humano.

Material y Métodos

Cultivo celular e inducción con FGF-21

Se empleó una línea de fibroblastos de piel humana, proveniente de un adulto normal (Malme-3), obtenidas del (*American Tissue Cell Culture*, ATCC). Las células fueron cultivadas en medio McCoy's 5a modificado (Gibco-Life Technologies, USA), suplementado con 15% de suero fetal bovino inactivado (Gibco-Life Technologies, USA) y una mezcla de antibióticos/antimicótico (Gibco-Life Technologies, USA); en incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Para la estimulación con FGF-21 las células fueron colocadas en placas de seis pocillos (Nest Biotech, China) y cultivadas hasta una confluencia de alrededor del 80%, momento en el cual el medio fue cambiado por uno fresco pero sin suero fetal bovino (privación). Luego de 24 h de privación, las células fueron incubadas en medio de privación durante 12 ó 24 h en presencia o ausencia de FGF-21 (10nM) o FGF-21 (10nM) + KLB (1nM) (R&D Systems, USA).

Obtención de cDNA

Las células obtenidas después de 12 ó 24 h post-estímulo fueron lavadas tres veces con DPBS 1X (Gibco-Life Technologies, USA) y posteriormente tratadas con TRIzol (Ambion-Life Technologies, USA) para la obtención de RNA total, de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Después

de la cuantificación del RNA total, utilizando el equipo Nano-drop 2000c (Thermo Scientific, USA), se realizó una retro-transcripción para la obtención del cDNA correspondiente. Brevemente, 2 μ g de RNA total se incubaron durante 5 min a 65°C en presencia de 300 ng de *Random primers* (Invitrogen-Life Technologies, USA); 0,5 mM de dNTPs (Omega Bio-Tek, USA) y agua libre de nucleasas hasta un volumen de 12 μ l. Inmediatamente después de la incubación la mezcla fue colocada en hielo y a continuación se agregó *First Strand Buffer 5X* (Invitrogen-Life Technologies, USA) hasta una concentración 1X; 10 mM de DTT y 40 unidades de RNase OUT (Invitrogen-Life Technologies, USA). Esta nueva mezcla se incubó por 2 min a 37°C. Finalmente, se agregaron 200 unidades de la retro-transcriptasa M-MLV RT (Invitrogen-Life Technologies, USA) y se realizaron las siguientes incubaciones: 10 min a 25°C; 50 min a 37°C y 15 min a 70°C.

PCR cuantitativa

Con el fin de cuantificar la expresión de *PTPN11* en respuesta a FGF-21 se realizó PCR cuantitativa (qPCR), empleando como gen normalizador *GADPH* (sentido: 5' agcgcgcatctcttttgc 3'; antisentido: 5' aatgaagggtcattgatgg 3'). Previamente se realizó la búsqueda de condiciones para la amplificación con los oligonucleótidos para *PTPN11* (sentido: 5' ccaatgagcctgtttcagattac 3'; antisentido: 5' gccttggtgccaatgtaac 3') los cuales fueron diseñados en nuestro laboratorio con el programa Primerquest® www.idtdna.com/Primerquest/ (IDT, USA). Tanto para la cuantificación del RNAm de *PTPN11* como para la estandarización ya mencionada, 1 μ l del cDNA obtenido como se describió anteriormente o una dilución seriada de dicha cantidad, respectivamente; fue mezclado con 5 μ l del reactivo SensiMix HRM (Bioline, UK); 0,4 μ l del fluoróforo intercalante Eva-green® (Bioline, UK); 0,5 μ M de cada oligonucleótido (sentido y antisentido) y agua libre de nucleasas hasta un volumen final de 10 μ l. Esta mezcla fue incubada en el equipo Eco Illumina® (Illumina, USA) a 95°C durante 5 min seguido de 40 ciclos a 95°C/30 seg, 57°C/30 seg y 72°C/15 seg. Cada muestra fue analizada en triplicado. En el caso de la puesta a punto, los amplificadores resultantes fueron resueltos en gel de agarosa al 2% (Winkler, España) y visualizados mediante la aplicación al gel del fluoróforo SYBR safe® (Invitrogen-Life Technologies, USA).

Resultados

En el presente trabajo se investiga por primera vez el efecto de FGF-21 sobre la expresión génica de SHP-2 en células humanas.

Para realizar la cuantificación del RNAm de SHP-2 se realizó la estandarización de las condiciones para la amplificación con los oligonucleótidos diseñados en nuestro laboratorio. En la Figura 1A se observa que con una temperatura de *annealing* (*Ta*) de 58°C se obtiene un amplificado único

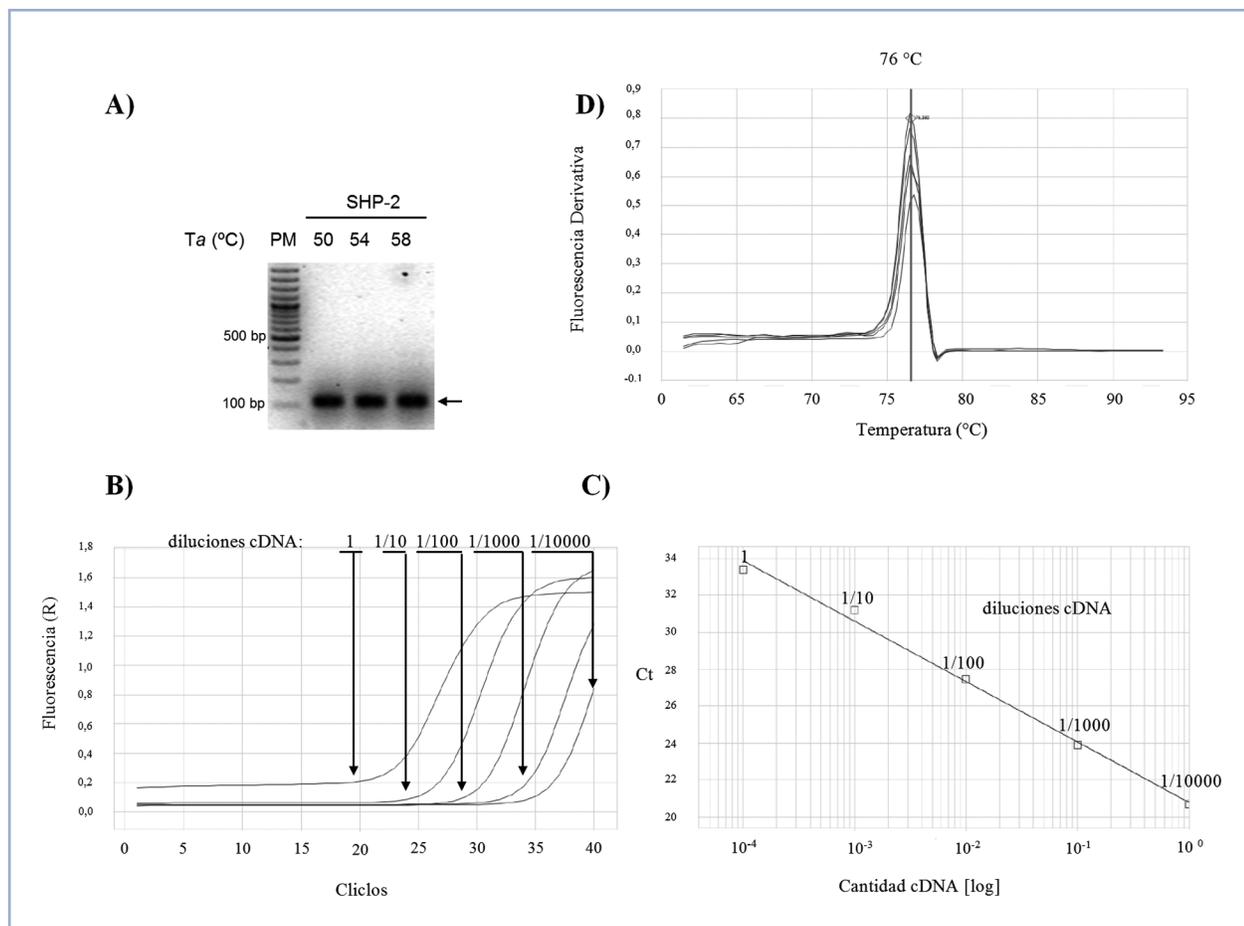


Figura 1. Puesta a punto oligonucleótidos para qPCR de SHP-2. **A)** Gel de agarosa mostrando amplificadores (flecha) obtenidos con oligonucleótidos generados para SHP-2, con T_a de 50, 54 y 58°C; en el extremo izquierdo se muestra el marcador de peso molecular (100 pb ladder-Fermentas, USA). **B)** Plots de amplificación para oligonucleótidos de SHP-2 en presencia de diluciones seriadas de cDNA. **C)** Curva estándar resultante de los Ct de cada dilución. **D)** Curvas de *melting* para productos obtenidos con oligonucleótidos de SHP-2 y diluciones seriadas de cDNA.

del tamaño esperado (~ 107 pb); esta T_a difiere en 4°C con respecto a la T_a teórica predicha por el fabricante (54°C). Una vez definida la T_a se determinó la eficiencia de los oligonucleótidos mediante la generación de una curva estándar con diluciones seriadas de cDNA, el cual fue obtenido como se describió en la sección Materiales y Métodos. En la Figura 1B se muestran los *plots* de amplificación correspondiente a las distintas diluciones empleadas, mientras que en la Figura 1C se puede observar la curva estándar generada a partir del Ct (primer ciclo de la qPCR en el que se detecta fluorescencia sobre el umbral) de cada dilución. El análisis de dicha curva indica una eficiencia del 102% ($R^2 = 0,993$) para los oligonucleótidos probados. Por otra parte, el análisis de la curva de denaturación (Figura 1D), muestra que las curvas de *melting* para las distintas diluciones presentan una temperatura de denaturación (T_m) de 76°C, sólo un grado de diferen-

cia con respecto a las T_m teórica (75°C) determinada con el programa Umelt® <https://www.dna.utah.edu/> (Universidad de Utah, USA). Los resultados obtenidos nos permiten asegurar que los oligonucleótidos diseñados amplifican eficiente y específicamente el cDNA correspondiente a SHP-2.

Posteriormente, se estudió la temporalidad del efecto de FGF-21 y FGF21 + KLB sobre la expresión de SHP-2. En la Figura 2 se muestra que después de 12 h post-estimulación con FGF-21, tanto en presencia como en ausencia de KLB se produjo un aumento en la expresión del RNA mensajero de SHP-2 ($p < 0,05$). Sin embargo, a las 24 h post-estimulación este efecto no fue observado. La Figura 3 muestra el efecto, a las 12 h, de FGF21 en presencia o ausencia de KLB sobre la expresión de SHP-2; encontrándose un incremento del 36% en la expresión de SHP-2 al incubar con FGF-21, el cual no fue modificado al realizar las incubaciones en presencia de KLB.

Artículo Original

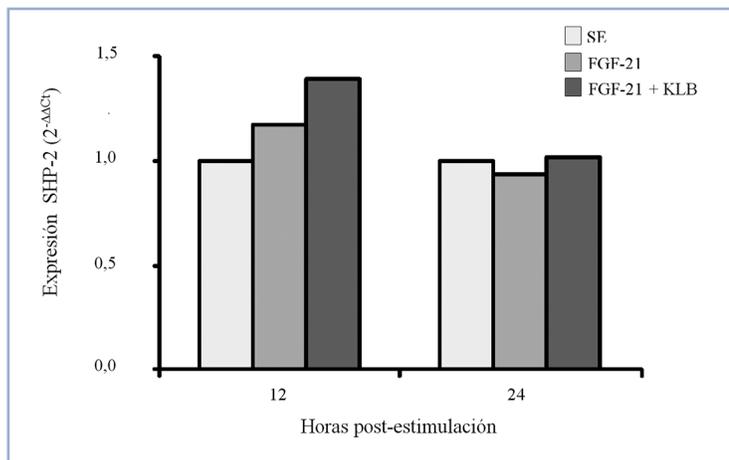


Figura 2. Temporalidad en inducción de la expresión de SHP-2 por FGF21. Células Malme-3 fueron privadas de suero durante 24 h y posteriormente incubadas durante 12 ó 24 h en presencia de FGF-21(10 nM) con o sin KLB (1 nM). A partir de los respectivos RNA totales obtenidos se sintetizó cDNA el cual fue utilizado como templado para qPCR de SHP-2 y *GADPH* (gen normalizador). Los datos se representan como cambio relativo, determinado mediante el algoritmo $2^{-\Delta\Delta C_t}$, respecto a la condición sin estímulo (SE).

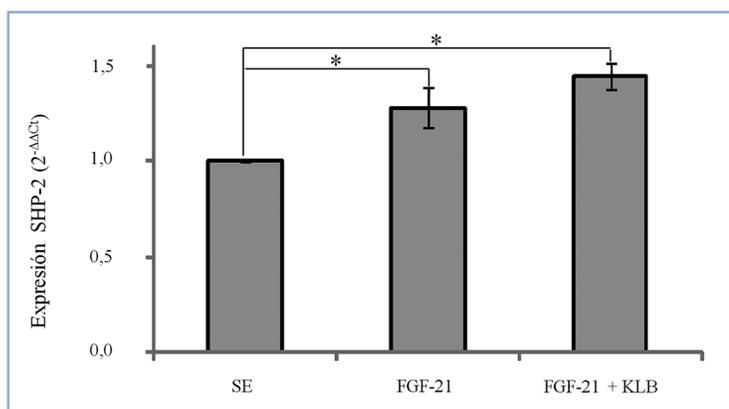


Figura 3. Participación de FGF-21 y KLB en la expresión de SHP-2. Células Malme-3 fueron tratadas de manera similar al experimento anterior, pero considerando sólo 12 h de estimulación. Los datos representan 5 experimentos independientes y se muestran como promedio \pm EEM del cambio relativo, determinado mediante el algoritmo $2^{-\Delta\Delta C_t}$, con respecto a la condición sin estímulo (SE). * $p < 0,05$ FGF21 y FGF21+KLB vs SE (Wilcoxon).

Discusión

En el presente trabajo mostramos por primera vez, que FGF-21 produce un aumento en la expresión génica de SHP-2 en fibroblastos de piel humana. Hasta el momento, sólo se ha relacionado indirectamente un posible efecto de FGFs sobre la expresión de SHP-2; es así que Hatanaka y cols.¹⁶ observaron que el bloqueo del receptor FGFR1, mediante la

sobreexpresión de un mutante dominante negativo de dicho receptor en células endoteliales de aorta de bovino (BAEC), lleva a un aumento del RNA mensajero de SHP-2. Esto nos lleva a suponer que un estímulo de la vía induciría una disminución de la expresión de SHP-2 en dichas células. Estos resultados opuestos podrían explicarse por un efecto diferente de FGF-21 sobre la expresión de SHP-2 dependiente del tipo celular. A su vez, en el trabajo de Hatanaka sólo se considera el bloqueo del receptor FGFR1 sin tener en cuenta los demás receptores para FGFs (FGFR2-4), los cuales también pueden ser activados por FGF-21¹⁷.

Por otra parte, observamos que el efecto de FGF-21 sobre la expresión de SHP-2 es independiente de la presencia de KLB. No obstante, no podemos descartar la posibilidad de que los fibroblastos de piel humana empleados en este estudio sean capaces de secretar KLB de tal modo de poder formar complejos con los receptores FGF que unen a FGF-21, con lo cual el KLB agregado no produciría un mayor efecto. Se ha reportado que el RNAm para KLB es expresado en líneas celulares provenientes de piel de ratón; no obstante la cantidad detectada en dicho tejido es muy inferior a la detectada en hígado y páncreas¹⁸. Por otra parte, a nivel proteico SHP-2 ha sido detectada en keratinocitos epidérmicos humanos¹⁹.

En resumen, reportamos por primera vez que en células humanas FGF-21 es capaz de producir un aumento en la expresión génica de SHP-2, este resultado nos permite sugerir que el efecto de FGF21 sobre la expresión de SHP2 sería independiente de la presencia de KLB. Estos resultados nos alientan a estudiar el efecto de los niveles proteicos de SHP-2 en presencia de FGF-21 y posteriormente el efecto que dichos cambios podrían tener sobre la activación de la vía Ras-MAPK por parte de GH; todo lo cual nos permitirá abrir un nuevo campo de exploración en la búsqueda de posibles causas de talla baja en niños que además presenten alteraciones en las concentraciones sistémicas de FGF-21.

Agradecimientos

Los autores agradecen la lectura crítica y los aportes constructivos del Dr. Fernando Cassorla en la generación del proyecto SOCHED en el marco del cual se generó este artículo. Esta investigación fue financiada con el Proyecto SOCHED 2012-01 asignado a FR.

Referencias bibliográficas

1. Castro JR, Castro-Feijó L, Pombo M. 2002. Crecimiento prenatal y posnatal. En: Beas F, ed. Endocrinología del niño y el adolescente. Segunda edición. Santiago, Editorial Mediterráneo, 56-70.
2. Benekli M, Baumann H, Wetzler M. 2009. Targeting signal transducer and activator of transcription signaling pathway in leukemias. *J Clin Oncol.* 27: 4422-4432.

3. Davey HW1, Xie T, McLachlan MJ, Wilkins RJ, Waxman DJ, Grattan DR. 2001. Stat5b is required for GH-induced liver Igf-I gene expression. *Endocrinology* 142: 3836-3841.
4. Carter-Su C, Pj King A, Argetsinger L, Smit LS, Vanderkuur J, Campbell GS. 1996. Signalling pathway of GH. *Endocrine Journal* 43: 65-70.
5. Vanderkuur J, Butch E, Waters S, Pessin JE, Guan KL, Carter-Su C. 1997. Signaling molecules involved in coupling growth hormone receptor to mitogen-activated protein kinase activation. *Endocrinology* 138: 4301-4307.
6. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, Brunner HG, et al. 2002. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 70: 1555-1563.
7. Fragale A, Tartaglia M, Wu J, Gelb BD. 2004. Noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 mutants cause EGF-dependent prolonged GAB1 binding and sustained ERK2/MAPK1 activation. *Hum Mutat* 23: 267-277.
8. Keilhack H, David F, McGregor M, Cantley LC, Neel BG. 2005. Diverse biochemical properties of Shp2 mutants. Implications for disease phenotype. *J Biol Chem* 280: 30984-30993.
9. Oishi K, Gaengel K, Krishnamoorthy S, Kamiya K, Kim IK, Ying HW, Weber U, et al. 2006. Transgenic *Drosophila* models of Noonan syndrome causing PTPN11 gain-of-function mutations. *Hum Mol Genet* 15: 543-553.
10. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi, Itoh N. 2000. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 1492: 203-206.
11. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, et al. 2005. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 115: 1627-1635.
12. Ming A, Yoo A, Vorontsov E, Altamentova SM, Kilkenny DM, Rocheleau JV. 2009. Dynamics and distribution of Klotho (KLB) and Fibroblast Growth Factor Receptor-1 (FGFR1) in living cells reveal the Fibroblast Growth Factor-21 (FGF21)-induced receptor Comple. *J Biol Chem* 287: 19997-20006.
13. Inagaki T, Lin VY, Goetz, Mohammadi M, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. 2008. Inhibition of Growth Hormone signaling by the fasting-induced Hormone FGF21. *Cell Metab* 8: 77-83.
14. Kubicky RA, Wu S, Kharitonov A, De Luca F. 2012. Role of Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) in undernutrition-related attenuation of growth in mice. *Endocrinology* 153: 2287-95.
15. Wu S, Levenson M, Kharitonov A, De Luca F. 2012. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) inhibits chondrocyte function and Growth Hormone (GH) action directly at the growth plate. *J Biol Chem* 287: 26060-7.
16. Hatanaka K, Lanahan A, Murakami M, Simons M. 2012. Fibroblast growth factor signaling potentiates VEcadherin stability at adherens junctions by regulating SHP2. *PlosOne* 7: e37600.
17. Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. 2010. Fibroblast growth factor 21: from pharmacology to physiology. *Am J Clin Nutr* 91: 254S-257S.
18. Ito S, Kinoshita S, Shiraishi N, Nakagawa S, Sekine S, Fujimori T, Nabeshima YI. 2000. Molecular cloning and expression analyses of mouse betaklotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mech Dev* 98: 115-9.
19. Liu L, Xie H, Chen X, Shi W, Xiao X, Lei D, Li J. 2012. Differential response of normal human epidermal keratinocytes and HaCaT cells to hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Clin Exp Dermatol* 37: 772-780.

Ética, Humanismo y Sociedad

Empoderar, promover la responsabilidad

José Carlos Bermejo

Religioso Camilo. Director del Centro de Humanización de la Salud. Tres Cantos, Madrid España.

Empower, to promote the responsibility

Vivo en la vieja Europa, pero con frecuencia me encuentro en América Central o del Sur. Y convivo con variadas sensaciones en las diferentes latitudes. Lo que en España es una crisis, en muchos países es una anécdota. Lo que en esta latitud es un recorte o una privatización de la gestión de centros prestadores de salud, es irrisorio en lugares donde el seguro social alcanza sólo a unos pocos. Aquello que aquí es visto como un gran problema, allí es un permanente reto o aspiración desde la precariedad. Y sin embargo, en todos los lugares, el corazón vibra con pulsaciones semejantes en el mundo de la intimidad y del sufrimiento experimentado en primera persona.

Y una de las alegrías recientes que he experimentado es precisamente constatar que en El Salvador, estimulados por el conocimiento del funcionamiento del Centro de Escucha del Centro de Humanización de la Salud de España, ha emprendido su andadura uno en un hospital y ya cuentan con el proyecto de creación de cuatro más. Apasionados no sólo por aliviar el dolor físico, sino también por mitigar el sufrimiento personal empoderando a las personas para afrontar las dificultades.

Un viejo verbo

Empoderar es un antiguo verbo español que el diccionario académico recoge como equivalente anticuado de apoderar. El nuevo significado que se le da, y que aparece ya en el Diccionario panhispánico de dudas, es “conceder poder a un colectivo desfavorecido social o económicamente para que, mediante su autogestión, mejore sus condiciones de vida”.

En su uso en contextos de relación de ayuda y *counselling* el empleo de empoderar y empoderamiento, que comenzó en el ámbito de la sociología política, es cada vez más extenso, y evoca uno de los significados centrales de lo que tendemos por relación de ayuda: acompañar a que el otro se haga responsable de su vida, de sus recursos y sus límites, los afronte reforzando —mediante la relación— su propia capacidad de autogestión o de vivir sanamente lo que no se puede cambiar.

Ayudar, lo que hacemos en los Centros de Escucha, a lo que enseñamos en los máster de *counselling* y de *intervención en duelo*, en España o cualquier lugar del mundo,

es precisamente eso: fomentar el poder que el otro tiene de enfrentarse por sí mismo a sus dificultades y retos.

No hay que dar por supuesto que todos los estilos de pretendida ayuda se inspiren en esta clave. Hay quien, intentando ayudar, más bien exhorta a aceptar como normal, en tono fatalista, su propia situación. Los hay también los que no confían en los recursos ajenos (quizás andan mal de autoestima estos ayudantes) y dan indicaciones sobre lo que los demás tienen que hacer, como si conocieran la solución por algún arte de magia.

Empoderar hacer referencia a la necesidad de que las personas tienen de fortalecer sus capacidades de controlar su propia vida. También puede ser interpretado el empoderamiento como un proceso político en el que se garantizan los derechos humanos y justicia social a un grupo marginado de la sociedad.

Promover la responsabilidad

Sólo se logra un cambio significativo en el desarrollo de una persona que sufre si se cuestionan directamente los patrones de poder existentes. En la línea opuesta del empoderamiento estaría el fatalismo o el victimismo.

El que ayuda al enfermo, a su familia, a la persona en situación de exclusión social, en Centro de Escucha, como *counsellor* o informalmente, será tanto más eficaz cuanto más ponga en el centro de su objetivo este término y su significado: el poder que el otro tiene de hacer, de ser capaz, así como de sentirse con mayor control de las situaciones. Así disminuye el sufrimiento: reforzando la sensación de control. Así promovemos la responsabilidad, es decir, la capacidad que cada individuo tiene de dar una respuesta personal, también en la adversidad.

Según este enfoque, la persona tiene un rol activo y puede actuar en cualquier situación de crisis personal, relacional, impuesta por la naturaleza o por la condición humana. Esta noción rompe con la idea de que el individuo es un ser pasivo de la recepción de ayuda y pasa a convertirse en un actor legítimo.

La responsabilidad personal del otro promovida mediante el empoderamiento se incentiva cuando se fomentan la autoconfianza, la seguridad en sí mismo y la asertividad. La

Ética, Humanismo y Sociedad

conciencia de tener que dar una respuesta personal ante la adversidad y de tener poder para ello, confiere autoridad para tomar decisiones, realizar cambios y resolver problemas, y la capacidad de organizarse con otras personas para alcanzar una meta común.

Espectadores del tren de la vida

No todas las personas desean empoderarse, tomar las riendas del tren de su propia vida. Las hay que son capaces de decir que no tienen la energía suficiente para hacer nada más que lo que le digan: “lo que usted diga, doctor”; “dígame qué tengo que hacer para salir de ésta”...

El empoderamiento se ha convertido en el paradigma de las teorías del desarrollo que apuesta por el otro, que no victimiza ni deja de creer en las posibilidades escondidas que alberga en algún rincón y están esperando ser suscitadas, estimuladas. Este concepto ha permitido que los individuos y sociedades que hasta ahora estaban marginados de la toma de decisiones sean eje central de las intervenciones. Sin embargo, hay obstáculos para que sea clave para el ejercicio del liderazgo, del acompañamiento, de las relaciones de ayuda... que son escenarios donde cabría esperar esta dinámica relacional.

Dirán algunos que ser responsable no se improvisa, que

algunas personas no fueron educadas a alcanzar la capacidad de ser independientes (o sanamente interdependientes) para valerse por sí mismas, para tomar decisiones y hacer uso de la libertad desde el conocimiento de sus posibilidades.

Acompañar a ser responsables en las relaciones de ayuda es un proceso largo y costoso, que se inicia en la familia y tiene su continuidad en la escuela y otros ambientes sociales. Pero en todo caso, es el centro del significado de ayudar mediante la relación. Provocar en la relación que el otro defina lo que quiere lograr en el fondo, es inicio para caminar hacia la meta.

Ser responsable ayudará a lograr metas y objetivos en cualquier esfera de la vida. No es un hábito fácil de adquirir, si siempre se ha creído que lo que sucede es responsabilidad de otros, si se ha vivido como espectador del tren de la vida donde se tienen comentarios y críticas para todo y para todos, pero pocas ganas de ser el piloto del propio viaje. Hay quien está dispuesto a coger un avión por su compañía o por su color, antes que elegirlo por su destino. El arte de acompañar a definir el destino, el fin, la meta, el modo como se quiere vivir –también la adversidad y el sufrimiento– es el corazón de la relación de ayuda. Saber qué es lo que se quiere lograr, es el inicio para caminar hacia la meta.

El poder es una espada afilada. En manos del ego, mata; y en las del artista, multiplica vida. Ayudar es también un arte, casi también hacer magia y sólo la hace quien cree en ella.

Historia de la Endocrinología

Sir Philip Randle (1926-2006)

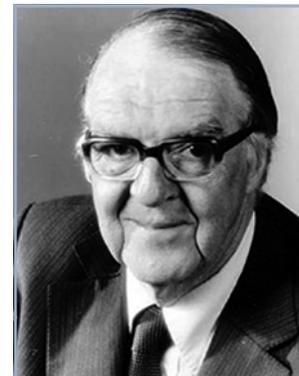
Philip Randle nació un 16 de julio de 1926 y realizó sus estudios de Bioquímica en la Universidad de Cambridge. Completó su formación médica en el University College of London y recibió su PhD nuevamente en Cambridge bajo la tutela de Frank Young. En el año 1964 se trasladó a Bristol para crear el Departamento de Bioquímica, entidad que en pocos años logró un reconocimiento mundial y donde Randle, rodeado de científicos jóvenes, realizó grandes aportes a la Diabetología contemporánea.

A partir de 1964, Randle fue nombrado profesor fundador de Bioquímica de la Universidad de Bristol y en poco más de 10 años, a través de una serie de publicaciones muy relevantes, construyó uno de los Departamentos de Investigación en Diabetes más fuertes del país y con un amplio reconocimiento mundial. Sus primeros años fueron testigos de publicaciones originales en el ámbito de los transportadores mitocondriales, enzimología y estudios moleculares.

Trabajó en forma extensa en célula beta, centrando su atención en la utilización de sustratos y en el estudio de los mecanismos centrales de la secreción insulínica mediada por glucosa. Sin lugar a dudas, su trabajo más citado corresponde a la descripción del ciclo glucosa-ácidos grasos, ahora comúnmente denominado “ciclo de Randle”.

Este trabajo pionero fue publicado en The Lancet en el año 1963 y se basó en una serie de experimentos diseñados para demostrar que el músculo cardíaco y esquelético posee mecanismos que permiten a estos tejidos utilizar fuentes alternativas de energía oxidativa (ciclo glucosa-ácidos grasos). El ciclo de Randle describe cómo bajo circunstancias normales los productos de la oxidación de ácidos grasos inhiben la captación de glucosa. Esta denominada “flexibilidad metabólica” proporciona a los individuos sanos la capacidad de “intercambiar combustibles”, dependiendo de su estado metabólico (ayuno o postprandial).

Con la publicación en The Lancet del documento en el que se describe el ciclo de Randle, se abrió un campo totalmente nuevo para las personas que trabajaban y debatían por esos años en el ámbito de la diabetes. Aunque algunos autores indican que no es exactamente un ciclo en el sentido estricto de la definición de un ciclo metabólico (como el ciclo de Krebs) y lo describen como una vía de control que vincula el metabolismo de la grasa y el de los hidratos de carbono,



después de la publicación en The Lancet, la mirada de la diabetes fue distinta.

El impacto de la obra de Sir Philip Randle no estuvo, como era de imaginar, directamente relacionada a sus descubrimientos de los mecanismos de los hidratos de carbono y el ciclo de metabolismo de las grasas que ahora lleva su nombre. Su legado como lo describe, Eric Newholme (destacado bioquímico que trabajó con Randle en sus inicios) fue proponer una hipótesis que aún se mantiene en discusión después de 40 años. “Una buena hipótesis puede no ser necesariamente correcta, pero si estimula la discusión y la investigación luego de tantos años, es una aporte aún más sustancial”, eso en su opinión es lo que el “ciclo de Randle” propuso a la investigación diabetológica.

Dick Denton, profesor de la Universidad de Bristol, que conocía bien a Randle, indica: “En retrospectiva, es fácil ver que su contribución más importante fue reclutar una serie de inspirados académicos jóvenes en toda la gama de la bioquímica” y añade que su presencia física (extraordinaria estatura), inteligencia, voz resonante y fuerte humo de su pipa, sin duda, colaboraron a su recordado pasar por Bristol. Sus colegas lo recuerdan como accesible e inspirador: “Él era un científico eminente que no tenía una oficina; su oficina era todo el laboratorio, no tenía aires de grandeza”. “Él era uno más del laboratorio que estaba en la mesa de trabajo con usted, eran tiempos muy agradables”.

Sir Philip Randle fue elegido miembro de la Royal Society en 1983, fue presidente de la Sociedad de Bioquímica entre 1995-2000 y nombrado caballero en 1985. Falleció en Oxford el 26 de septiembre de 2006.

*Dr. Francisco Pérez B.
Editor*

El test de McNemar

Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

¹Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

²División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

The McNemar test

Un clásico problema de evaluación de respuestas clínicas, es cuando un sujeto es evaluado antes de someterse a un tratamiento y luego después de terminado el tratamiento, es decir, el paciente es su propio control. Si la variable respuesta está medida en escala intervalar o de razón, las metodologías de análisis son bastante conocidas: el test t-Student para datos pareados o el test de Wilcoxon para datos pareados. Sin embargo, si la respuesta es binaria (con mejoría versus sin mejoría) la situación se complejiza pues la transición de los estados puede ser de la siguiente forma:

Antes	Después
Sin mejoría (0)	Con mejoría (1)
Sin mejoría (0)	Sin mejoría (0)
Con mejoría (1)	Con mejoría (1)
Con mejoría (1)	Sin mejoría (1)

Un análisis viable, pero poco elaborado, es cuantificar la proporción de mejoría en el instante “después” y concluir con la probabilidad de estar en “mejoría” en dicho instante, sin distinguir la condición inicial. Este razonamiento sobreestima la proporción de “mejoría”, pues cuenta en la proporción de éxitos a aquellos que partieron en condición de “mejoría” en cuyo caso, evidentemente, el tratamiento no hizo ningún efecto. El mismo razonamiento es pertinente si quisiéramos evaluar la condición final no deseada de “sin mejoría”. Ilustremos con un ejemplo:

La tabla siguiente muestra:

Antes	Después		Total
	Sin mejor	Con mejor	
Sin mejoría	5	40	45
Con mejoría	3	10	13
Total	8	50	58

El análisis poco elaborado, al que hacíamos referencia, es cuantificar los mejorados en el instante después, es decir, concluiríamos que la proporción de mejoría es de 50/58=0,862 (86,2%), esta proporción incluye a 10 sujetos cuyo estado inicial es igual al final (siempre estuvieron en mejoría) y por lo tanto no hay un efecto atribuible al tratamiento. Ob-

viamente que la proporción de mejorados es de 40/45=0,899 (90,0%), pues son ellos los que transitaron desde “sin mejoría” a “mejoría”. Pero esta última cifra no considera los otros estados de transición.

La solución correcta está dada por el test y Odds Ratio de McNemar, que hace una relación entre los sujetos concordantes (pasan de “no mejoría” a “mejoría”) y los sujetos discordantes (pasan de “mejoría” a “no mejoría”), pues para los otros estados de transición el tratamiento no funcionó. Al considerar la siguiente tabla:

Después	Antes		Total
	No mejora	Mejora	
No mejora	n11	n12	n1.
Mejora	n21	n22	n2.
Total	n.1	n.2	n..

Así la medida de asociación es un Odds Ratio, que está dado por:

$$\hat{\psi} = \frac{n_{12}}{n_{21}}$$

Es decir, la cantidad de sujetos que pasan de un estado de “no mejoría” a “mejoría” dividido entre cantidad de sujetos que pasan de un estado de “mejoría” a “no mejoría”, que mide la discordancia en la acción del tratamiento.

La varianza del logaritmo natural de este Odds Ratio está dada por:

$$Var(\ln \hat{\psi}) = \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}}$$

Con lo que el intervalo de confianza de nivel 95% tiene como límites:

$$e^{\ln(\hat{\psi}) \pm 1,96 \sqrt{Var[\ln(\hat{\psi})]}}$$

Comentarios de Bioestadística

Y para docimar $H_0: \psi = 1$ se puede utilizar la estadística:

$$Z = \frac{\ln(\hat{\psi})}{\sqrt{\text{Var}(\ln(\hat{\psi}))}}$$

Que sigue una distribución normal estándar o bien el cuadrado de esta expresión sigue una distribución χ^2 con 1 grado de libertad.

Para el ejemplo propuesto, se obtienen los siguientes resultados:

OR = 13,3 con intervalo de confianza del 95%: 4,24 a 67,4 y p-value = 0,0000

Esto es: el tratamiento es 13,3 veces más efectivo que la mejoría por azar y con significación menor al 1%.

A continuación se muestra la salida de STATA versión 13.0:

Controls			
Cases	Exposed	Unexposed	Total
Exposed	10	40	50
Unexposed	3	5	8
Total	13	45	58
McNemar's χ^2 (1) = 31,84 Prob > χ^2 = 0,0000			
Exact McNemar significance probability = 0,0000			
Proportion with factor			
Cases	.862069		
Controls	.2241379	[95% Conf. Interval]	
difference	.637931	.4718624	.8039996
ratio	3.846154	2.323241	6.367354
rel. diff.	.8222222	.7017995	.942645
odds ratio	13.33333	4.246391	67.37374 (exact)

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

II Simposio Internacional de Paratiroides y Enfermedades Relacionadas

Fecha: 10 y 11 de octubre de 2014

Lugar: Centro de Extensión UC. Santiago.

Presidente: Dr. Gilberto González V.

Director: Dr. Patricio Cabané T.

XXV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 5 al 7 de noviembre de 2014

Lugar: Hotel Dreams del Estrecho, Punta Arenas.

Presidente: Dr. Gilberto González V.

Secretario Ejecutivo: Dr. José Miguel Domínguez R-T.

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

- **ETA** – European Thyroid Association
www.eurothyroid.com
- **LAST** – Latin America Thyroid Society
www.last.org
- **ATA** – American Thyroid Society
www.thyroid.com
- **AACE** – American Association of Clinical Endocrinologists
www.aace.com
- **The Endocrine Society**
www.endo-society.org
- **EAN M** – European Association of Nuclear Medicine
www.eanm.org
- **SAEM** – Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo – www.saem.org.ar
- **SNM** – Society of Nuclear Medicine
www.snm.org
- **AAES** – American Association of Endocrine Surgeons
www.endocrinesurgery.org
- **AHNS** – American Head and Neck Society
www.headandneckcancer.org

Instrucciones a los autores

Alcance y política editorial

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes publica trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes clínica de adultos y niños y de Ciencias Básicas relacionadas a esas disciplinas.

En el primer número de cada año, y también en la página electrónica de SOCHED (www.soched.cl) se explicitan como Instrucciones a los Autores, los requisitos formales para acceder a la publicación de trabajos en la revista.

Los trabajos que cumplan con los requisitos señalados, serán sometidos a revisión por pares expertos. La revista cuenta con un Comité Editorial Asesor (nacional e internacional) cuya función es fomentar la revista en medios regionales e internacionales. El proceso de revisión se realiza con dos expertos ajenos al Comité Editorial. Además, en caso de evaluaciones no concordantes, la Revista recurre a un tercer revisor como arbitraje.

Forma y preparación de manuscritos

Los trabajos enviados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deberán cumplir cabalmente con las instrucciones que se detallan a continuación, que consideran la naturaleza de la Revista y los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”, establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en octubre de 2008 y disponible en el sitio web: www.icmje.org

1. El trabajo debe ser escrito en papel tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. El texto debe escribirse con espaciado a 1,5 líneas, con letra “Times New Roman”, tamaño de 12 puntos y justificado a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes (fotografías, radiografías, histología, etc.) deben adjuntarse en copias de buena calidad fotográfica (ver 3.10).

Al pie de la página del título debe indicarse el recuento de palabras, contadas desde el comienzo de la Introducción hasta el término de la Discusión, excluyendo las páginas del Título, Resumen, Agradecimientos, Referencias, Tablas y Figuras.

En este conteo los “Artículos de Investigación” no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los “Artículos de Revisión” 3.500 palabras. Los “Casos Clínicos” no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las “Cartas al Editor” no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a revendo-diab@soched.cl en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

2. Los “Artículos de Investigación” deben estar constituidos por las secciones tituladas “Introducción”, “Sujetos y Métodos” o “Material y Métodos”, según corresponda, “Resultados” y “Discusión”. Otros tipos de artículos, como los “Casos Clínicos” y “Artículos de Revisión”, “Artículos Especiales”, “Comentarios”, “Cartas al Editor”, pueden estructurarse en otros formatos, los que deben ser aprobados por el Editor.

Todos los artículos deben incluir un resumen en español de no más de 300 palabras. Es optativo agregar el resumen en inglés.

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

- 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como “cabeza de página”.
- 2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el *Index Medicus* u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de “superíndice” al final del nombre.
- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.

5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web www.socmed.cl

Al pie de página del título coloque el recuento computacional de palabras, según lo explicitado en el acápite 1.

Cada una de las secciones siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en páginas nuevas.

3.2 Resumen

La segunda página debe contener un resumen que no sobrepase 300 palabras, y que describa los propósitos del estudio, los sujetos o el material, los métodos empleados y los resultados y conclusiones más importantes. Se recomienda utilizar el modelo de resumen «estructurado». No emplee abreviaturas que no estén estandarizadas. Al final de este instructivo se listan las abreviaciones más corrientes aceptados por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará dicha traducción. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado si estiman que ello beneficiará la comprensión y difusión del trabajo, pero solicitarán su aprobación a los autores. Los autores deben seleccionar 3 a 5 «palabras clave» en inglés y español, las cuales deben ser elegidas desde la lista del *Index Medicus* (Medical Subjects Headings), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/. Las cartas al editor no requieren resumen.

3.3 Introducción

Describa la razón que motivó la ejecución del estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió analizar. Revise el tema en lo esencial y cite sólo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atingentes y relacionadas a su propio estudio.

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumen-

tal y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicito si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

Señale los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para evaluar los resultados.

3.5 Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica que facilite su comprensión en el texto y en las Tablas y Figuras. Los datos que no están incorporados en el texto pueden mostrarse en Tablas o Figuras, pero no en ambas a la vez.

En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir los datos que se presentan en las Tablas o Figuras. No mezcle la presentación de los resultados con la discusión de su significado, la cual debe incluirse en la sección de Discusión, propiamente tal.

3.6 Discusión

Debe atenerse al análisis crítico de los resultados obtenidos en este trabajo y no transformarlo en revisión general del tema. Discuta únicamente los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. No repita en detalle datos que aparecen en «Resultados». Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y señale sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas.

Instrucciones a los autores

Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio según lo que señaló en la «Introducción». Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

7.7 Agradecimientos

Expresé su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo o relación con los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias

Acote el número de referencias bibliográficas, idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el *Index Medicus*, *National Library of Medicine, USA*. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como “superíndice”) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las Tablas o en las leyendas de las Figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que dichas Tablas o Figuras sean citadas en el texto.

Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separan por una coma; si son más de dos, también seguidas, se indica la primera y la última de la secuencia separadas con un guión.

Los resúmenes de presentaciones a congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando hayan sido publicados en revistas de circulación amplia. Si se publicaron en “Libros de Resúmenes”, pueden mencionarse en el texto, entre paréntesis, al final del párrafo correspondiente.

Se pueden incluir como referencias trabajos que estén aceptados por una revista, aunque no publicados; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista con la expresión “en prensa” o “aceptado para publicación”, según corresponda. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como “observaciones no publicadas” o “sometidas a publicación”, pero no deben incorporarse entre las referencias.

Al listar las referencias, su formato debe ser el siguiente:

- a) Para Artículos en Revistas. Empezar con el apellido e inicial del nombre del o los autores (la inclusión del apellido materno es variable), con la primera letra de cada palabra

en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del nombre y apellido materno.

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue «*et al.*». Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Luego de los nombres sigue el título completo del artículo, en su idioma original, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el *Index Medicus*: año de publicación con el volumen de la revista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, Lépez BQ y Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2007; 135: 359-364.

- b) Para Capítulos de Libros.

Ejemplo: 12. Rodríguez JP. Hipocalcemia. En: Rodríguez JP, ed. *Manual de Endocrinología*. Santiago, Editorial Mediterráneo 1994, p. 199-202.

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: *Rev Med Chile* 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2009].

Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas” del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

9.9 Tablas

Presente cada tabla impresa en hojas aisladas, separando sus contenidos con doble espacio (1,5 líneas) y no envíe fotografías de ellas. Numérelas con números arábigos en orden consecutivo y coloque un título breve para cada tabla que sea explicativo de su contenido. (Título de la Tabla). Como cabeza de cada columna ponga una descripción sintética. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estandarizadas que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo de aparición en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales pa-

rámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

Los gráficos e imágenes entregados en MS Word, Power Point, Excel o WordPerfect son inadecuadas por su baja resolución (72 dpi). La excepción son los gráficos contruidos en arte lineal. Tome en cuenta que las figuras con baja resolución se visualizan correctamente en un computador, pero no así al ser impresas sobre papel. En este último caso, la resolución debe situarse entre 150 y 300 dpi.

Los gráficos creados en arte lineal son clásicamente los de barra, los de torta y los de línea. Evite el uso de gris, “degradé” o de colores para el relleno estos gráficos. Alternativamente, utilice barras o sectores en negro sólido, blanco sólido o texturizados. Los gráficos de línea deben diferenciar sus series con figuras geométricas como círculos, cuadrados, asteriscos o rombos. Las líneas deben ser negras y sólidas.

Las fotocopias son inadecuadas por su baja calidad. Las impresiones hechas en impresoras de matriz de punto no sirven ya que al ser “escaneadas” aparecen patrones y tramas visualmente confusas. Usar impresora láser sobre papel fotográfico.

El material “escaneado” debe ser de 150 dpi para figuras en escalas de grises, 300 dpi para figuras a color y 1.200 dpi para figuras en arte lineal. Si la figura de arte lineal ha sido creada en el computador, entonces se debe mantener sólo a 72 dpi. Todas las figuras escaneadas deben ser entregadas en un procesador de texto en archivos apartes, en formato tiff.

Las imágenes obtenidas de internet son inadecuadas, ya que son de 72 dpi. Si ésta es la única forma de obtenerlas, adjuntar la dirección de la página para que la Revista solucione el problema. Al usar cámaras digitales, se recomiendan al menos una cámara de 5 megapíxeles de resolución.

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada, para ser compuestas por la imprenta. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación usada y los métodos de tinción empleados.

Cite en orden consecutivo cada Figura según aparece en el texto. Si una Figura presenta material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo.

Las fotografías de pacientes deben cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato, y debe cuidarse que en los documentos clínicos presentados (radiografías, etc.) se haya borrado su nombre.

La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista; su costo es fijado por los impresores y deberá ser financiado por los autores.

3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se separaran con un punto, y los decimales con una coma. Las abreviaturas o símbolos que se emplean con mayor frecuencia, aparecen listadas al final de este instructivo.

4. Separatas

Las separatas deben ser solicitadas por escrito a la Revista, después de recibir la comunicación oficial de aceptación del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor.

5. Guía de exigencias para los trabajos y Declaración de responsabilidad de autoría.

Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario “Updated ICMJE Conflicto of Interest Reporting Form” disponible en la página Web www.icmje.org, cuya versión en español se puede obtener en www.soched.cl. El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa Abode Reader. Una vez completados los datos que se solicitan, cada Declaración debe adjuntarse al manuscrito en su formato impreso. El editor decidirá si procede poner estas declaraciones en conocimiento de los revisores externos.

Guía de exigencias para los manuscritos

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO.

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

1. Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.
2. El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
3. El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
4. Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial el apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
5. Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
6. Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.
7. Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
8. Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los “Artículos de Investigación”; 1.500 palabras para los “Casos Clínicos”; 3.500 palabras para los “Artículos de Revisión”, 1.000 palabras para “Cartas al Editor”.
9. Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas
10. Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.
11. a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano
b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).
12. Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.
13. Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.
14. a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en “Sujetos y Métodos” se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
15. La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las “Instrucciones a los Autores”.
16. Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17. Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18. Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19. Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

Nombre completo y firma del autor que se relacionará con la revista:

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

El siguiente documento debe ser completado por todos los autores del manuscrito. Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los autores, agregar fotocopias de esta página.

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

DECLARACIÓN: Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores.

En la columna “Códigos de Participación” he anotado personalmente todas las letras de códigos que identifican mi participación en este trabajo, según la Tabla siguiente:

Tabla: Códigos de Participación

- a. Concepción y diseño del trabajo.
- b. Aporte de pacientes o material de estudio.
- c. Recolección y/o obtención de resultados.
- d. Obtención de financiamiento.
- e. Análisis e interpretación de los datos.
- f. Asesoría estadística.
- g. Redacción del manuscrito.
- h. Asesoría técnica o administrativa.
- i. Revisión crítica del manuscrito.
- j. Otras contribuciones (explicitar).
- k. Aprobación de la versión final.

Nombre y firma de cada autor

Códigos de participación

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse directamente a:

REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

Bernarda Morín 488, 3° Providencia

Santiago - Chile

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

La lista siguiente señala las abreviaturas o siglas más usadas internacionalmente que identifican unidades de medida, procedimientos, instituciones, etc. Estas abreviaturas o siglas se deben usar en el texto, tablas y figuras de los manuscritos enviados para su publicación en la revista. En los títulos y en la primera aparición en el resumen use la denominación completa y no su abreviación.

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Folículo Estimulante	FSH
Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Adrenalina, Epinefrina	E	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Antígeno carcino-embriionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
Calcitonina	CT	Immunoglobulina	Ig
Centi- (prefijo)	c	Interferón	IFN
Centímetro	cm	Interleukina	IL
Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cortisol	F	Intravenoso	iv
Corticosterona	B	Kilo- (prefijo)	k
Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Cuentas por minuto	cpm	Litro	l
Cuentas por segundo	cps	Metro	m
Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm ³
Deoxicorticosterona	DOC	Minuto	min
Desintegraciones por minuto	dpm	Molar	M
Desintegraciones por segundo	dps	Mole	mol
Desviación Estándar	DS	Nano- (prefijo)	n
Día	d	No Significativo (término estadístico)	NS
Dopamina, Dihidroxifenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Equivalente	Eq	Osmol	osmol
Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
Error Estándar de la Media	SEM	PCR por transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Simil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	PrI
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	\bar{x}
Fosfatasas ácidas	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA
Fosfatasas alcalinas	F Al	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
Versus	vs		

Abreviaturas de Instituciones

American Diabetes Association	ADA
Food and Drug Administration (EEUU)	FDA
Instituto de Salud Pública (Chile)	ISP
Ministerio de Salud (Chile)	MINSAL
Nacional Institute of Health (EEUU)	NIH
Organización Mundial de la Salud	OMS
Organización Panamericana de la Salud	OPS
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	SOCHED

Nótese que a ninguna abreviatura o sigla se le agrega "s" para indicar plural.